



Université de Montréal

*Développement d'un tandem multicatalytique  
méthylénation - couplage de Heck  
et  
Approche synthétique de l'Hodgsonox*

par

Lise Bréthous

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
*Philosophiæ Doctor* (PhD)  
en chimie

Juillet 2009

©Lise Bréthous, 2009

Université de Montréal  
Faculté des Arts et des sciences

Cette thèse intitulée

*Développement d'un tandem multicatalytique  
méthylénation - couplage de Heck  
et  
Approche synthétique de l'Hodgsonox*

Présentée par  
Lise Bréthous

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur : Prof. Schawn Collins

Directrice de recherche : Prof. Hélène Lebel

Membre du jury : : Prof. Richard Giasson

Examineur externe : Prof. Thierry Ollevier

Représentant du doyen de la FES : Prof. Michel Côté

Thèse acceptée le : Mercredi 7 Octobre 2009

## Résumé

Cette thèse comprend deux parties distinctes, dans lesquelles seront décrits tout d'abord, le développement d'un procédé multicatalytique en un seul pot d'une réaction de méthylation suivie d'un couplage de Heck, puis dans un second temps, une étude vers la synthèse de l'Hodgsonox.

Le premier thème de la thèse correspond à la mise en place d'un procédé en un seul pot, basé sur la méthodologie de méthylation catalysée par un métal de transition, développée au sein du groupe du Pr. Lebel, et sur des couplages de Heck. Différentes études de compatibilité des réactifs mis en présence sont abordées, ainsi que le choix des conditions optimales ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  et  $\text{P}(o\text{-tol})_3$ ) pour la réalisation d'un tel système qui ne requiert aucun isolement du produit intermédiaire. Il a été démontré que la présence de triphénylphosphine en excès inhibe la réaction de couplage de Heck, ce qui a finalement orienté notre choix vers les sels de cuivre pour la catalyse de la réaction de méthylation. Le tandem séquentiel a ensuite été appliqué à la synthèse de divers stilbènes, notamment des composés dérivés du Resvératrol, molécule d'intérêt thérapeutique pour les maladies cardiovasculaires, et à la synthèse d'indanes substitués, avec un couplage intramoléculaire, avec de bons rendements.

La deuxième partie de cette thèse traite de l'étude menée vers la synthèse de l'Hodgsonox. Cette molécule correspond à une nouvelle classe de sesquiterpènes tricycliques, comportant un dihydropyrane doté d'une fonction éther diallylique. Cette molécule représente un défi synthétique pour le groupe du Pr. Lebel, qui envisage de synthétiser les deux doubles liaisons terminales au moyen de la méthodologie de méthylation développée au sein du groupe. L'Hodgsonox, dont la biosynthèse utilise la voie MEP, a un potentiel insecticide pour la croissance de la larve de la mouche verte d'Australie, *Lucilia cuprina*.

La synthèse envisagée au cours de ces travaux est basée sur la formation préalable d'un cycle à 5 chaînons, comportant 3 centres stéréogéniques, puis sur la cyclisation du cycle pyranique au moyen d'une réaction d'insertion dans un lien O-H.

Un dédoublement cinétique dynamique sur une  $\delta$ -butyrolactone substituée permet de fixer la stéréochimie relative de deux centres chiraux dès la première étape. Le cycle à 5 chaînons est ensuite formé par métathèse après 6 étapes avec un rendement de 37%. Une addition conjuguée suivie d'une réaction de Saegusa et d'une réaction d'hydrosilylation introduit le groupement *isopropyle* de manière *syn*. Après mise en place d'un groupement céto-ester, un transfert de groupement diazonium permet de préparer le précurseur pour la réaction d'insertion dans un lien O-H. Le bicycle correspondant à la structure de base de l'Hodgsonox a été préparé au moyen de 16 étapes linéaires avec un rendement global de 12%.

Mots clés :	Tandem multicatalytique	Hodgsonox
	Méthylénation	Dédoublement cinétique dynamique
	Couplage de Heck	Hydrosilylation
	Stilbènes	Insertion O-H

## ***Abstract***

This thesis is divided in two sections. The first topic to be discussed is the development of a multicatalytic one pot process of methylenation and Heck coupling reactions, and the second topic is the studies toward the synthesis of Hodgsonox.

The first part of this thesis describes the development of a one pot process, based on the transition-metal catalyzed methylenation reaction reported by the Lebel group, and on Heck coupling reactions. The compatibility of reagents is studied and the optimal reaction conditions of the coupling reaction ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  et  $\text{P}(o\text{-tol})_3$ ) are described for this process, which does not require isolation of the alkene intermediate. The presence of excess triphenylphosphine inhibits the Heck coupling reaction, thus copper salts are used to catalyze the methylenation reaction. This tandem sequence was then used to synthesize different stilbenes, particularly hydroxylated (*E*)-stilbenoids, analogues of Resveratrol, which are known to have a therapeutic activity against cardiovascular diseases, and substituted indanes, through an intramolecular Heck coupling reaction, all in good yields.

The second part of this thesis describes the studies toward the synthesis of Hodgsonox. This molecule represents a new class of sesquiterpene with a cyclopenta[5,1-*c*]pyran ring system fused to an epoxide ring. The combination of a mono- and a 1,1-disubstituted double bond flanking the oxygenated carbon of the pyran ring is a unique structural feature, making the synthesis of this molecule a very attractive challenge. Hodgsonox also represents a good system to test the versatility of our metal-catalyzed methylenation reaction, since we propose to use this methodology to construct the two terminal alkenes from a dicarbonyl derivative. Hodgsonox, which is biosynthesized by the MEP pathway, exhibits activity against the larvae of the Australian green blowfly *Lucilia cuprina*. The synthesis planned during this work, is based on the prior formation of a 5-membered ring, with 3 stereogenic centers, followed by an O-H insertion reaction to cyclize the dihydropyran ring. A dynamic kinetic resolution of a substituted  $\delta$ -butyrolactone determines the relative stereochemistry of two chiral centers in the first step. The 5-membered cycle is then synthesized via a cross metathesis reaction, after 6 steps

and a 37% global yield. A conjugated addition, followed by a Saegusa oxidation reaction and a hydrosilylation reaction gave the *syn isopropyl* group. After the formation of the ketoester functionality, a diazo transfer allows us to prepare the precursor for the OH insertion reaction. The bicycle, corresponding to the structural base of the Hodgsonox, was prepared in 16 linear steps in a 12 % global yield.

Keywords:	Multicatalytic tandem	Hodgsonox
	Methylenation	Dynamic Kinetic Resolution
	Heck	Hydrosilylation
	Stilbene	O-H insertion

## ***Table des matières***

<b>Résumé.....</b>	<b>I</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>III</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>IX</b>
<b>Liste des schémas.....</b>	<b>X</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>XIII</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>XV</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>XXI</b>
 <b>Chapitre 1 Les réactions de méthylation, les réactions en un seul pot et les réactions de couplage de Heck.....</b>	 <b>1</b>
<b>I.1. Les réactions de méthylation .....</b>	<b>2</b>
I.1.1. La réaction de Wittig.....	3
I.1.2. Les réactions de Peterson .....	6
I.1.3. Les réactions de Tebbe-Petasis.....	6
I.1.4. Les méthylations basées sur les réactifs <i>gem</i> -dimétalliques.....	8
I.1.5. Les oléfinations catalysées par des métaux de transition à partir de composés diazoïques .....	9
<b>I.2. Les procédés en un seul pot.....</b>	<b>15</b>
I.2.1. Les réactions tandem séquentielles.....	16
I.2.2. Les réactions tandem consécutives .....	17
I.2.3. Les réactions tandem domino ou en cascade.....	17
I.2.4. Réactions en un seul pot séquentielles développées au sein du groupe.....	20
<i>a) Tandem séquentiel d'oxydation-méthylation .....</i>	<i>20</i>
<i>b) Tandem séquentiel d'oxydation-méthylation-métathèse.....</i>	<i>23</i>
<i>c) Tandem monocatalytique méthylation-hydroboration.....</i>	<i>24</i>
<i>d) Tandem multicatalytique méthylation – hydroboration -couplage de Suzuki .....</i>	<i>27</i>
<b>I.3. Les réactions de couplage de Heck.....</b>	<b>28</b>
I.3.1. Introduction .....	28



I.3.2.	Mécanisme.....	29
I.3.3.	Une myriade de conditions réactionnelles.....	31
	a) <i>Les complexes de palladium</i> .....	32
	b) <i>Les ligands</i> .....	32
	c) <i>Les pré-catalyseurs</i> .....	38
	d) <i>Les conditions réactionnelles</i> .....	38
<b>I.4.</b>	<b>Objectif de recherche.....</b>	<b>39</b>
<b>Chapitre 2</b>	<b>Nouveau procédé multicatalytique de réaction de</b>	
	<b>méthylénation-couplage de Heck en un seul pot.....</b>	<b>41</b>
II.1.	Études préliminaires sur un tandem séquentiel méthylénation-couplage de Heck .	
	.....	41
II.1.1.	Premier essai utilisant des conditions « classiques » de couplage de Heck..	41
II.1.2.	Recherche de conditions réactionnelles efficaces de couplage de Heck.....	42
II.1.3.	Application des meilleures conditions au procédé en un seul pot.....	45
II.1.4.	Compatibilité entre les deux réactions .....	45
	a) <i>Couplage de Heck catalysé par le complexe de <math>IMes_2PdCl_2</math></i> .....	46
	b) <i>Couplage de Heck catalysé par le complexe de <math>PdCl_2(PPh_3)_2</math></i> .....	47
	c) <i>Couplage de Heck catalysé par le <math>Pd(PPh_3)_4</math></i> .....	47
<b>II.2.</b>	<b>Influence de la triphénylphosphine sur l'activité catalytique des métaux ..</b>	<b>49</b>
II.2.1.	Influence sur les réactions de couplage de Heck .....	49
II.2.2.	Influence sur les réactions de métathèse .....	50
II.2.3.	Suppression de la triphénylphosphine avant la réaction de couplage de Heck	
	.....	51
<b>II.3.</b>	<b>Méthylénation-Couplage de Heck catalysée par le complexe <math>PdCl_2(PPh_3)_2</math></b>	
	<b>dans un procédé en un seul pot.....</b>	<b>53</b>
II.3.1.	Optimisation du couplage de Heck catalysé par $PdCl_2(PPh_3)_2$ .....	53
II.3.2.	Procédé multicatalytique méthylénation/réaction de Heck en un seul pot....	54
<b>II.4.</b>	<b>Importance des sels de cuivre dans les réactions de couplage .....</b>	<b>56</b>
<b>II.5.</b>	<b>Étude des conditions de couplage de Heck.....</b>	<b>58</b>

II.5.1. Couplage de Heck sans phosphine.....	58
II.5.2. Utilisation de la tri( <i>tert</i> -butyl)phosphine.....	59
II.5.3. Utilisation de la tri( <i>ortho</i> -tolyl)phosphine .....	62
<b>II.6. Application synthétique de la méthodologie méthylation-couplage de Heck en un seul pot .....</b>	<b>67</b>
II.6.1. Méthylation-couplage de Heck intermoléculaire en un seul pot : application à la synthèse d'analogues du Resvératrol .....	67
II.6.3. Méthylation-couplage de Heck intramoléculaire en un seul pot : application à la synthèse d'indanes.....	69
<i>a) Présentation générale des molécules .....</i>	<i>69</i>
<i>b) Synthèse de la cétone 58 et de l'aldéhyde 59 .....</i>	<i>70</i>
<i>c) Synthèse des indanes 56 et 57.....</i>	<i>72</i>
<b>Conclusion .....</b>	<b>75</b>
<b>Chapitre 3 L'Hodgsonox : Introduction.....</b>	<b>86</b>
<b>III.1. L'Hodgsonox, une nouvelle classe de sesquiterpènes .....</b>	<b>78</b>
III.1.1. Découverte de l'Hodgsonox .....	79
III.1.2. Étude structurale de la molécule.....	80
III.1.3. Biosynthèse de l'Hodgsonox .....	82
<b>III.2.Travaux préalables en vue de la synthèse de l'Hodgsonox .....</b>	<b>83</b>
III.2.1. Synthèses rapportées par le groupe du Pr Weavers .....	83
III.2.2. Rétrosynthèses proposées pour la synthèse de l'Hodgsonox .....	87
<i>a) Rétrosynthèse A via un dérivé glucal.....</i>	<i>87</i>
<i>b) Rétrosynthèse B via une réaction de Pauson-Khand.....</i>	<i>93</i>
<i>c) Rétrosynthèse C via une réaction d'insertion O-H.....</i>	<i>94</i>
<b>Chapitre 4 Vers la synthèse de l'Hodgsonox .....</b>	<b>96</b>
<b>IV.1. Synthèse de la cyclopenténone substituée 101.....</b>	<b>97</b>
IV.1.1. Mise en place de la stéréochimie .....	99
IV.1.2. Vers le précurseur 109 de la cyclopenténone substituée.....	105

IV.1.3. Formation du diène <b>109</b> , suivie de la cyclopenténone <b>101</b> .....	108
<b>IV.2. Introduction du groupement <i>isopropyle</i> .....</b>	<b>113</b>
IV.2.1. Addition du groupement <i>isopropyle</i> au moyen d'une addition conjuguée .	114
IV.2.2. Obtention de la configuration <i>syn</i> de la cyclopenténone substituée .....	117
<b>IV.3. Formation du composé céto-ester <b>103</b>, précurseur du bicycle .....</b>	<b>120</b>
IV.3.1. Formation de l'énolate de trifluorométhanesulfonate.....	121
IV.3.2. Formation de l'ester par carbonylation catalysée au palladium .....	124
IV.3.3. Formation du cétoester .....	125
<b>IV.4. Synthèse du bicycle par insertion dans un lien O-H.....</b>	<b>126</b>
IV.4.1. Bibliographie sur les réactions d'insertion dans un lien O-H.....	126
IV.4.2. Formation du composé diazoïque .....	129
IV.4.3. Réaction de cyclisation par une insertion dans un lien O-H .....	132
<b>Chapitre 5 Conclusion et perspectives pour la synthèse de l'Hodgsonox .....</b>	<b>135</b>
Partie expérimentales.....	138
Annexes A.....	XXII
Annexes B.....	XLVI

## *Liste des figures*

<b>Figure 1.</b> Molécules contenant une unité méthylène	2
<b>Figure 2.</b> Catalyseurs de réactions d'oléfination	9
<b>Figure 3.</b> Ligands sélectionnés par fluorescence	34
<b>Figure 4.</b> Ligands et complexes de palladium N-Hétérocycliques	37
<b>Figure 5.</b> Ligands tridentates	38
<b>Figure 6.</b> Phospha-palladacycle de Herrmann	38
<b>Figure 7.</b> Ligand diazabutadiène (DAB-R)	58
<b>Figure 8.</b> Hodgsonox ( <b>67</b> )	79
<b>Figure 9.</b> Sesquiterpènes issus d'extrait de <i>Lepidolaena hodgsoniae</i>	82
<b>Figure 10.</b> Dérivés iodés <b>92</b> et <b>93</b>	90
<b>Figure 11.</b> Cyclopenténone <b>101</b> substituée en $\alpha$	96
<b>Figure 12.</b> Environnement chiral d'un complexe ( <i>S</i> )-BINAP-Ru (II).	102
<b>Figure 13.</b> Etat de transition postulé pour l'hydrogénation asymétrique par le ( <i>S</i> )-BINAP Ru(II)	103
<b>Figure 14.</b> Expérience nOe sur le composé <b>104a</b>	124
<b>Figure 15.</b> Exemples d'azotures de sulfonyle	131

## Liste des Schémas

<b>Schéma 1.</b> Mécanisme de la réaction de Wittig	5
<b>Schéma 2.</b> Réaction de Peterson modifiée	6
<b>Schéma 3.</b> Mécanisme des réactions de Tebbe et de Petasis	7
<b>Schéma 4.</b> Méthylénation avec un réactif <i>gem</i> -dizincique	8
<b>Schéma 5.</b> Mécanisme postulé de la réaction de méthylénation catalysée par le rhodium <sup>47e</sup>	11
<b>Schéma 6.</b> Tandem de cycloadditions consécutives	17
<b>Schéma 7.</b> Biosynthèse du Lanostérol : exemple de réactions en cascade	18
<b>Schéma 8.</b> Mécanisme d'oligocyclisation catalysée par un complexe de palladium	19
<b>Schéma 9.</b> Tandems séquentiels d'homologation du cinnamaldéhyde	26
<b>Schéma 10.</b> Mécanisme du couplage de Heck	29
<b>Schéma 11.</b> Mécanisme postulé par Amatore et Jutand <sup>96e</sup>	31
<b>Schéma 12.</b> Couplage de Suzuki rapporté par Fu	35
<b>Schéma 13.</b> Couplage de Heck rapporté par Fu	36
<b>Schéma 14.</b> Stabilisation de trialkylphosphines	36
<b>Schéma 15.</b> Mécanisme proposé pour l'échange aryle-aryle <sup>127i</sup>	49
<b>Schéma 16.</b> Mécanisme explicatif sur l'effet de transmétallation du cuivre <sup>133b</sup>	57
<b>Schéma 17.</b> Explication de l'effet du cuivre sur la triphénylphosphine <sup>133b</sup>	57
<b>Schéma 18.</b> Synthèse d'un analogue du Cicerfuran	62
<b>Schéma 19.</b> Structures d'indanes odorants <b>54</b> et <b>55</b>	70
<b>Schéma 20.</b> Préparation du composé <b>58</b>	70
<b>Schéma 21.</b> Optimisation des conditions de bromation	71
<b>Schéma 22.</b> Préparation de l'aldéhyde <b>59</b>	71
<b>Schéma 23.</b> Synthèse du composé <b>56</b>	73
<b>Schéma 24.</b> Synthèse du composé <b>57</b>	73
<b>Schéma 25.</b> Biosynthèse de l'Hodgsonox à partir de glucose marqué	83
<b>Schéma 26.</b> Synthèse du dérivé tétrahydropyranique diallylique	84
<b>Schéma 27.</b> Synthèse du 2-vinyl-3-méthylènetétrahydropyrane fusionné à un benzène	84
<b>Schéma 28.</b> Synthèse du 2-vinyl-3-méthylènetétrahydropyrane	85

<b>Schéma 29.</b> Premières étapes de la rétrosynthèse de l'Hodgsonox _____	86
<b>Schéma 30.</b> Rétrosynthèse A via la formation préalable du cycle B _____	87
<b>Schéma 31.</b> Rétrosynthèse pour la formation du dérivé pyrone via une réaction d'hétéro Diels-Alder _____	88
<b>Schéma 32.</b> Accès au dihydropyrane B par réaction d'hydroxylation du composé <b>c</b> _____	89
<b>Schéma 33.</b> Formation du dihydropyrane <i>cis</i> 2,6-disubstitué à partir du D-glycal _____	89
<b>Schéma 34.</b> Résumé des synthèses de composés chiraux comprenant l'isopropyle _____	90
<b>Schéma 35.</b> Rétrosynthèse B basée sur la réaction de Pauson-Khand _____	93
<b>Schéma 36.</b> Rétrosynthèse basée sur la formation préalable du cycle A _____	94
<b>Schéma 37.</b> Rétrosynthèse détaillée pour la formation du bicycle _____	96
<b>Schéma 38.</b> Formation d'une cyclopenténone basée sur une réaction de métathèse <sup>181a</sup> _____	98
<b>Schéma 39.</b> Dédoublage cinétique dynamique de la $\delta$ -acétylbutyrolactone _____	100
<b>Schéma 40.</b> Formation du catalyseur pour l'hydrogénation asymétrique _____	101
<b>Schéma 41.</b> Diagramme des quadrants pour l'hydrogénation asymétrique _____	103
<b>Schéma 42.</b> Vers la synthèse du diène <b>109</b> _____	106
<b>Schéma 43.</b> Formation du produit secondaire _____	109
<b>Schéma 44.</b> Addition conjuguée d'isopropyle dans la synthèse de la Crinipellin B <sup>202</sup> _____	114
<b>Schéma 45.</b> Addition conjuguée d'isopropyle dans la synthèse de la Rosesphilin <sup>205a</sup> _____	115
<b>Schéma 46.</b> Exemple de diastéréosélectivité anti d'addition conjuguée _____	116
<b>Schéma 47.</b> Mécanisme d'hydrosilylation de composé carbonyles $\alpha,\beta$ -insaturés _____	118
<b>Schéma 48.</b> Réaction d'hydrosilylation lors de la synthèse de <i>cis</i> -Triketrin A _____	119
<b>Schéma 49.</b> Formation de l'intermédiaire <i>cis</i> <b>118a</b> _____	120
<b>Schéma 50.</b> Réaction d'insertion dans un lien OH _____	126
<b>Schéma 51.</b> Mécanisme postulé pour l'insertion dans un lien O-H <sup>233a</sup> _____	128
<b>Schéma 52.</b> Sélectivité du rhodium (II) acétate vs le rhodium (II) perfluorobutyramidate _____	129

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1.</b> Réaction de méthylation catalysée par le $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	10
<b>Tableau 2.</b> Méthylation des aldéhydes catalysée avec des sels de cuivre (I)	13
<b>Tableau 3.</b> Tandem séquentiel multicatalytique d'oxydation-méthylation	21
<b>Tableau 4.</b> Tandem séquentiel monocatalytique d'oxydation-méthylation	22
<b>Tableau 5.</b> Tandem monocatalytique de méthylation-hydroboration-oxydation	25
<b>Tableau 6.</b> Tandem multicatalytique méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki	27
<b>Tableau 7.</b> Conditions réactionnelles de couplage de Heck sur le styrène	43
<b>Tableau 8.</b> Formation du stilbène <b>26</b> : comparaison entre les conditions réactionnelles du couplage de Heck et celles du procédé en un seul pot.	45
<b>Tableau 9.</b> Couplage de Heck utilisant $\text{IMes}_2\text{PdCl}_2$ : compatibilité avec la réaction de méthylation catalysée au Rhodium	46
<b>Tableau 10.</b> Couplage de Heck utilisant le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ : compatibilité avec la réaction de méthylation catalysée au Rhodium	47
<b>Tableau 11.</b> Couplage de Heck utilisant le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ : compatibilité avec la triphénylphosphine	48
<b>Tableau 12.</b> Influence de $\text{PPh}_3$ sur la réaction de métathèse	50
<b>Tableau 13.</b> Oxydation de la triphénylphosphine	52
<b>Tableau 14.</b> Optimisation des conditions du couplage de Heck catalysé par le complexe $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	53
<b>Tableau 15.</b> Synthèse de stilbènes par une séquence méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson-couplage de Heck par le complexe $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	55
<b>Tableau 16.</b> Compatibilité du système $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3 / [(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$	60
<b>Tableau 17.</b> Essais de solvants	60
<b>Tableau 18.</b> Étendue du tandem méthylation catalysé au cuivre-couplage de Heck dans les conditions rapportées par Fu pour la synthèse de stilbènes	61
<b>Tableau 19.</b> Compatibilité du système $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-tol})_3$ avec la présence de $\text{PPh}_3$	62
<b>Tableau 20.</b> Procédé en un seul pot méthylation – Heck au $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-tol})_3$	64

<b>Tableau 21.</b> Étendue de la réaction pour la synthèse de stilbènes à partir de <i>p</i> -tolualdehyde _____	65
<b>Tableau 22.</b> Étendue de la réaction pour la formation de stilbènes substitués _____	66
<b>Tableau 23.</b> Synthèse d'analogues du Resvératrol _____	69
<b>Tableau 24.</b> Optimisation des conditions de méthylénation sur la cétone <b>58</b> _____	72
<b>Tableau 25.</b> Données RMN de l'Hodgsonox X dans CDCl <sub>3</sub> <sup>152</sup> _____	81
<b>Tableau 26.</b> Réactions de protection de l'alcool _____	104
<b>Tableau 27.</b> Optimisation de la réaction d'oxydation sur le composé <b>111</b> _____	106
<b>Tableau 28.</b> Optimisation de la réaction de Wittig sur le composé <b>114</b> _____	107
<b>Tableau 29.</b> Optimisation de la formation de la cétone $\alpha,\beta$ -insaturée _____	111
<b>Tableau 30.</b> Optimisation pour la synthèse de la cyclopenténone _____	112
<b>Tableau 31.</b> Addition conjuguée de l' <i>isopropyle</i> sur le composé <b>101a</b> _____	116
<b>Tableau 32.</b> Essais de conditions réactionnelles pour la formation du composé <b>104 a</b> _____	123
<b>Tableau 33.</b> Réaction de carbonylation sous CO _____	124
<b>Tableau 34.</b> Formation du composé diazoïque par transfert de diazo _____	132
<b>Tableau 35.</b> Essais qualitatifs d'insertion O-H pour la formation du bicycle <b>126</b> _____	133



***Liste des abréviations***

$[\alpha]_D^{25}$	rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm)
Ac	acétyl
Å	angström
acac	acétylacétonate
Ar	aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-binaphthol
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
br	large ( <i>broad</i> )
Bu	butyle
bz	benzoyle
c	concentration en g / 100 mL
C	Carbone
°C	degré Celsius
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
COSY	Acronyme de Correlation Spectroscopy (RMN 2D $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ )
Cod	1,5-cyclooctadiène
Cy	cyclohexyl
$\delta$	déplacement chimique
$\Delta$	chauffage
d	doublet
DAB	diazabutadiène
de	excès diastéréoisomérique
dba	( <i>E,E</i> )-dibenzylidène acétone
DBAD	di- <i>tert</i> -butyle azodicarboxylate
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DDQ	dichloro dicyano quinone
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMA	diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	Dess Martin Periodinane
DMS	sulfure de diméthyle
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPBE	4-diphénylphosphanylbenzoate de 2-triméthylsilanyléthyle
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)éthane
<i>E</i>	Entgegen (opposé)
EBTHI	éthylène-1,2-bis( $\eta^5$ -4,5,6,7-tétrahydro-1-indényl)
EDA	diazoacétate d'éthyle
ee	excès énantiomère
équiv.	équivalent(s)
Et	éthyle
<i>et al.</i>	et autres ( <i>et alii</i> )
éther	diéthyléther
ESI	<i>Electron Spray Ionization</i>
FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
g	gramme(s)
GC-MS	chromatographie en phase gazeuse (détection masse)
GP	groupement protecteur
h	Heure(s)
H	proton
HMDS	hexaméthylidisilazane
HRMS	spectre de masse de haute résolution ( <i>high-resolution mass spectrum</i> )
h $\nu$	irradiation lumineuse (ultraviolet)

HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IMes	1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IBX	acide <i>ortho</i> -iodobenzoïque
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IR	spectroscopie infrarouge ( <i>infrared</i> )
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre(s)
LC <sub>50</sub>	Concentration tuant 50% d'une population (Lethal Concentration 50)
LDA	diisopropylamidure de lithium
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
Me	méthyle
MEP	4-phosphate de 2-C-méthyl-D-érythritol
Mes	2,3,5-triméthylbenzènesulfonyl (mésityle)
mg	milligramme(s)
mp	point de fusion ( <i>melting point</i> )
min	Minute(s)
mL	Millilitre(s)
mmol	millimole(s)
mol%	pourcentage molaire
MOM	méthoxy méthyle
MVA	mévalonate
μL	microlitre(s)
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
NOE	effet Overhauser nucléaire

Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
oct	octanoate
<i>p</i>	<i>para</i>
<i>p</i> -ABSA	azoture de <i>para</i> -acétamidobenzènesulfonyle
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
ppm	partie par million
Pr	propyle
psi	pound per square inch (unité de mesure de contrainte de pression)
Py	pyridine
PTSA	acide <i>p</i> -toluène sulfonique
q	quadruplet
quant.	quantitatif
R	groupement général
rac	racémique
$R_f$	mobilité relative sur CCM
RMN	ou
NMR	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>S</i>	sinister
sec	seconde
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
Temp.	température
TBABr	bromure de tétrabutylammonium
TBA	tétrabutylammonium
TBDME	<i>tert</i> -butyldiméthyléther
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonate (triflate)

TFAA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
tpa	triphénylacétate
$t_R$	temps de rétention
Tr	trityle (triphénylméthyle)
Ts	tosyle ( <i>p</i> -méthylbenzènesulfonyle)
Z	Zusammen (ensemble)

*À mes parents*

## ***Remerciements***

Cette thèse a été réalisée au sein du laboratoire du Pr. Hélène Lebel, que je tiens à remercier, pour m'avoir donné l'opportunité de venir faire mes études de doctorat à l'Université de Montréal, de m'avoir appris à être autonome dans mes recherches et de m'avoir donné la possibilité de présenter mes travaux dans le cadre de congrès.

Je tiens à remercier également les Professeurs Shawn Collins, Richard Giasson et Thierry Ollevier, pour avoir pris le temps de lire cette thèse et d'apporter leurs corrections.

Lors de mes études, j'ai pu rencontrer de nombreuses personnes, notamment mes collègues de laboratoire avec qui j'ai pu échanger d'un point de vue scientifique mais également d'un point de vue personnel, en partageant les fluctuations du moral associées aux résultats des réactions ! Je tiens donc à remercier Alexandre Clavel, Michaël Davi, Kim Huard, Chehla Ladjel, Sylvain Lectard, Olivier Léogane, Nicolas Lévaray, Michael Parmentier, Karen Ross et Carl Trudel. Je n'oublie pas non plus les derniers stagiaires, Steve Dierick, Benjamin Matt, Simon Dochain, Catherine Angers Grenier et Vadim Bernard qui sont venus apporter un peu de fraîcheur au sein du laboratoire.

Michael Parmentier, Michael Davi, Chehla Ladjel, Olivier Léogane et Nicolas Lévaray ont pris un peu de leur temps pour relire mes chapitres de thèse et m'apporter leurs suggestions et leur point de vue, Merci beaucoup! Karen Ross a également corrigé la partie en anglais.

Je remercie aussi le groupe de Shawn Collins, notamment Alain Granbois, pour m'avoir permis d'effectuer mes réactions sous atmosphère de CO, et le groupe d'André Charrette, pour le prêt des réacteurs d'hydrogénation. Merci aussi au personnel lié au département de chimie, à savoir le service de la RMN, de la spectrométrie de masse, la bibliothèque, le service de la scolarité, dont Lyne Laurin, et les hommes de l'atelier mécanique pour leur disponibilité.

Je tiens à remercier également l'Université de Montréal, qui m'a octroyé une bourse d'excellence, ainsi que la bourse Denis Gravel, pour effectuer mes études de doctorat.

Les années à Montréal m'ont également permis de me lier d'amitié avec Marie, Béa et Brian, Kim, Dominique, Valériane, Damien et Ophélie, Olivier et Hélène, Chehla, Benoît et Michael...qui ont contribué à mon bien-être et à garder la motivation pour effectuer cette thèse.

Pour finir, je tiens à remercier mes parents, ma famille (dont mamie Odette et papi René) pour leur soutien constant et leurs encouragements continus.



## Chapitre 1

### *Les réactions de méthylénation, les réactions en un seul pot et les réactions de couplage de Heck*

L'évolution continue des défis synthétiques pour former des molécules complexes à propriétés biologiques ou physiques intéressantes, requiert une avancée perpétuelle dans les outils de synthèse mis à la disposition des chimistes. Les stratégies synthétiques doivent prendre en compte la sélectivité des réactifs utilisés vis-à-vis des groupements fonctionnels présents (chimiosélectivité),<sup>1</sup> des centres réactifs (régiosélectivité)<sup>2</sup> et de la conformation spatiale (diastéréosélectivité et énantiosélectivité)<sup>3</sup> permettant ainsi d'obtenir la molécule désirée de façon efficace. De grandes avancées ont été faites dans ces domaines au cours des dernières années. Un point important dans la mise en œuvre des synthèses est également le nombre de réactifs utilisés. En effet, la notion d'économie d'atomes<sup>4</sup> est importante et donne une indication sur l'efficacité du chemin synthétique choisi. De ce point de vue-là, les réactions

---

<sup>1</sup> Pour des revues traitant de chimiosélectivité, voir : a) Ho, T. L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1-86. b) Kauffmann, T. *Synthesis* **1995**, 745-755. c) Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, 1-36. d) Zevatskii, Y. E.; Samoilov, D. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 483-500. e) Tanaka, K.; Nishida, G.; Suda, T. *J. Synth. Org. Chem. Japan* **2007**, *65*, 862-873.

<sup>2</sup> Pour des revues traitant de régiosélectivité, voir : a) Sugimoto, T.; Tanimoto, S. *J. Synth. Org. Chem. Japan* **1980**, *38*, 747-755. b) Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595-1615. c) Laschat, S.; Becheanu, A.; Bell, T.; Baro, A. *Synlett* **2005**, 2547-2570. d) Cui, S. L.; Lin, X. F.; Wang, Y. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5174-5183. e) Bodkin, J. A.; Bacskey, G. B.; McLeod, M. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2544-2553.

<sup>3</sup> Pour des revues choisies traitant d'énantiosélectivité et de diastéréosélectivité, voir : a) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2474-2487. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Aizpurua, J. M.; Gonzalez, A.; Garcia, J. M.; Landa, G.; Odriozola, I.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8193-8200. c) Handy, S. T. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 363-395. d) Krause, N.; Hoffmann-Roder, A. *Synthesis* **2001**, 171-196. e) Zhang, Y.; Xue, J.; Gao, Y.; Fun, H. K.; Xu, J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 345-353. f) Charbonneau, V.; Ogilvie, W. W. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2005**, *2*, 313-332. g) Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899-1930. h) Trost, B. M.; Jiang, C. H. *Synthesis* **2006**, 369-396. f) Chapelon, A. S.; Moraleda, D.; Rodriguez, R.; Ollivier, C.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11511-11616. i) Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rossle, M. *Synthesis* **2007**, 1279-1300. j) Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Synth. Org. Chem. Japan* **2007**, *65*, 439-449. k) Gal, J. *Chirality* **2008**, *20*, 5-19. l) Tanaka, T.; Hayashi, M. *Synthesis* **2008**, 3361-3376.

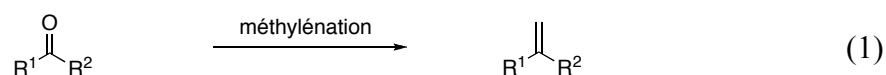
<sup>4</sup> Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.

catalytiques apportent une réelle évolution, puisqu'elles ne nécessitent qu'une faible quantité de réactifs. Une autre avancée importante est l'émergence des réactions en un seul pot qui permettent de limiter également les quantités de solvants utilisées et de déchets produits.

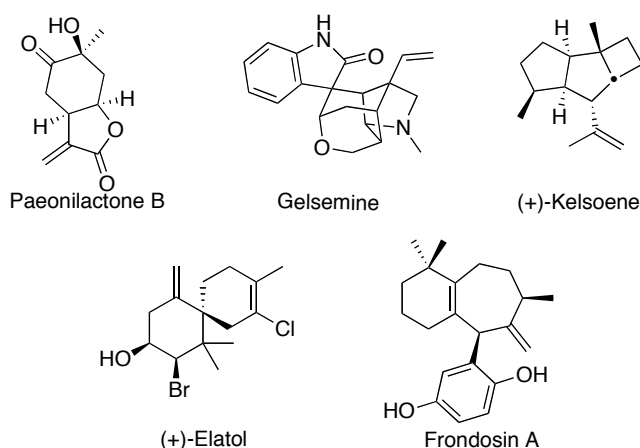
Nous présenterons dans ce chapitre la contribution du groupe de recherche du Professeur Hélène Lebel dans le développement de réactions catalysées par des métaux de transition, notamment une alternative à la très connue réaction de méthylation de Wittig.<sup>5</sup> L'utilisation de cette méthodologie dans des procédés catalytiques en un seul pot sera également présentée.

### I.1. Les réactions de méthylation

La réaction de méthylation est une transformation couramment utilisée pour la formation d'alcènes terminaux à partir de dérivés carbonylés (Équation 1).



Elle permet d'obtenir une fonctionnalité présente dans de nombreuses molécules naturelles (Figure 1), mais qui peut servir également d'intermédiaire réactionnel pour la synthèse de structures plus complexes.



**Figure 1.** Molécules contenant une unité méthylène

<sup>5</sup> Wittig, G. *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 245-254.

L'étude de molécules d'intérêt thérapeutique a mené à la synthèse de différents sesquiterpènes, comportant notamment des unités méthylènes terminales comme l'Elatol<sup>6</sup> ou la Frondosin A.<sup>7</sup> Notons également des petites molécules récemment synthétisées comme la Paeonilactone B,<sup>8</sup> la Gelsemine,<sup>9</sup> ou la Kelsoene.<sup>10</sup>

La méthode la plus couramment utilisée pour synthétiser des doubles liaisons est la réaction de Wittig, basée sur la réactivité de l'ylure de méthyltriphenylphosphonium.<sup>11</sup>

### I.1.1. La réaction de Wittig

En 1919, Staudinger et Meyer<sup>12</sup> ont synthétisé l'ylure de diphénylméthyltriphenylphosphonium, qu'ils ont ensuite mis en présence de diphénylcétène ou de phénylisocyanate pour observer la formation de doubles liens carbone-carbone (Équations 2 et 3).<sup>13</sup>



Malheureusement, Staudinger n'a pas approfondi l'étude de la réactivité des ylures de phosphore. Ce n'est que trente ans plus tard que Wittig et Geissler ont rapporté la réaction de méthylénation entre l'ylure de méthyltriphenylphosphonium et la

<sup>6</sup> Pour des synthèses de l'Elatol, voir : a) Sims, J. J. ; Lin, G. H. Y. ; Wing, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3487-3490. b) White, D. E.; Stewart, I. C.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 810-811.

<sup>7</sup> a) Trost, B. M.; Hu, Y.; Horne, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11781-11790. b) Li, X.; Keon, A. E.; Sullivan, J. A.; Ovaska, T. V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3287-3290.

<sup>8</sup> a) Jonasson, C.; Ronn, M.; Backvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2122-2126. b) Edwards, M. G.; Kenworthy, M. N.; Kitson, R. R. A.; Scott, M. S.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1935-1937.

<sup>9</sup> Earley, W. G.; Jacobsen, J. E.; Madin, A.; Meier, G. P.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18046-18053.

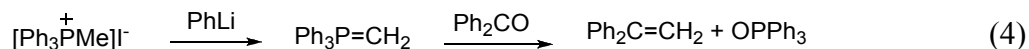
<sup>10</sup> a) Mehta, G.; Srinivas, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2855-2857. b) Zhang, L.; Koreeda, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3755-3758.

<sup>11</sup> Pour une revue sur les ylures de phosphore, voir : Kolodiazny, O. I. In *Phosphorus Ylides*; Wiley-VCH: Weinheim, 1999.

<sup>12</sup> Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635-646.

<sup>13</sup> Staudinger, H.; Brauholtz, W. *Helv. Chim. Acta* **1921**, 4, 897-900.

benzophénone, formant de l'oxyde de triphénylphosphine et le 1,1-diphényléthylène avec un rendement de 84%.<sup>14</sup> La formation de l'ylure est réalisée par traitement de l'iodure de méthyltriphénylphosphonium avec du phényllithium (Équation 4).



Reconnaissant l'importance de cette découverte, Wittig a activement contribué à son développement,<sup>15</sup> l'étendant à des ylures plus complexes, ainsi qu'à son application industrielle,<sup>16</sup> ce qui lui valu le prix Nobel de Chimie en 1979.<sup>17</sup>

Le mécanisme de la réaction de Wittig a également fait l'objet de plusieurs études.<sup>11,18,19</sup> Une espèce oxaphosphétane **1** a été isolée,<sup>20</sup> puis mise en évidence par une étude RMN du <sup>31</sup>P à basse température du milieu réactionnel par Vedejs et Snoble.<sup>21</sup> Les travaux de Vedejs<sup>22</sup> et de Maryanoff<sup>23</sup> dans les années 80, ont également appuyé l'hypothèse que les 1,2-oxaphosphétanes étaient les intermédiaires principaux dans la réaction de Wittig (Schéma 1).<sup>24</sup>

<sup>14</sup> Wittig, G. G., G. . *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44-57.

<sup>15</sup> Il a notamment élargi la structure de l'ylure à des chaînes carbonées plus longues. a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318-1330. b) Wittig, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1956**, 68, 505-508.

<sup>16</sup> Grâce à ses travaux sur l'oléfinisation des composés carbonylés par les phosphoranes, Wittig fut invité par BASF en Allemagne, pour appliquer sa méthode à la synthèse de la Vitamine A à l'échelle industrielle. C'était le début de l'utilisation régulière de cette réaction en synthèse organique. Voir : Pommer, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, 89, 437-443.

<sup>17</sup> Herbert C. Brown et Georg Wittig ont reçu le prix Nobel de chimie en 1979 "for their development of the use of boron- and phosphorus-containing compounds, respectively, into important reagents in organic synthesis". Voir : Wittig, G. *Science* **1980**, 210, 600-604.

<sup>18</sup> a) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1654-1656. b) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3948-3958. c) Wittig, G.; Weigmann, H.-D.; Schlosser, M. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 676-689. d) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 708, 1-35.

<sup>19</sup> Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.

<sup>20</sup> a) Birum, G. H.; Matthews, C. N. *Chem. Commun.* **1967**, 137-138. b) Mazhar-UI-Haque; Caughlan, C. N.; Ramirez, F.; Pilot, J. F.; Smith, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5229-5235.

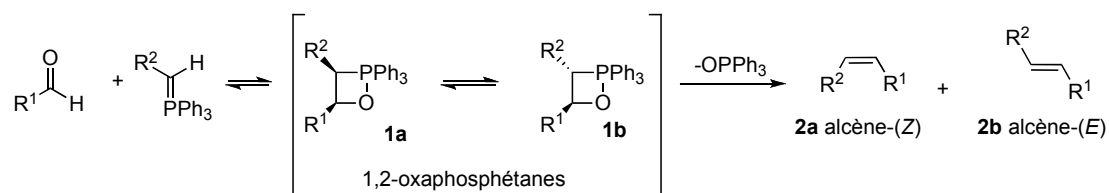
<sup>21</sup> Vedejs, E.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5778-5780.

<sup>22</sup> a) Vedejs, E.; Fleck, T.; Hara, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4637-4639. b) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3948-3958. c) Vedejs, E.; Fleck, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5861-5871.

<sup>23</sup> a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 217-226. b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1068-1070. c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7664-7678.

<sup>24</sup> a) Bestmann, H. J. *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 771-788. b) Holler, R.; Lischka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4632-4635. c) Volatron, F.; Eisenstein, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6117-6119. d) Volatron, F.; Eisenstein, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1-14.

### Schéma 1. Mécanisme de la réaction de Wittig



Il est important de noter que la réaction de Wittig permet également d'obtenir des alcènes substitués et la stéréochimie de la réaction est grandement influencée par les conditions réactionnelles.<sup>11,25</sup>

Quelques variantes de la réaction de Wittig, utilisant d'autres dérivés du phosphore, ont également été développées comme la réaction de Horner-Wittig<sup>26</sup> ou la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.<sup>27</sup> Nous ne les détaillerons pas pour nous intéresser uniquement aux réactions de méthylation.

La réaction de Wittig est une méthode de choix pour la formation des doubles liaisons carbone-carbone et est largement utilisée en synthèse totale.<sup>28</sup> Cependant, elle présente encore quelques limitations ; on peut citer notamment, le manque de réactivité vis-à-vis des composés carbonylés encombrés,<sup>29</sup> les conditions basiques de la réaction, pouvant provoquer l'épimérisation de substrats sensibles et les effets de sel qui peuvent en découler.<sup>30</sup> C'est pourquoi, d'autres méthodes alternatives ont été développées.

<sup>25</sup> La stéréochimie des réactions d'oléfination est influencée par la nature de l'ylure, stabilisé ou non, par l'encombrement du dérivé carbonylé, mais également par la nature du solvant et la présence de sels de lithium dans le milieu. Les ylures stabilisés (avec des groupements électroattracteurs) favorisent la formation d'alcènes (*E*), thermodynamiquement plus stables, alors que les ylures non-stabilisés donnent préférentiellement des oléfines (*Z*).

<sup>26</sup> Horner a introduit l'utilisation des oxydes de phosphine dans la réaction de Wittig. Pour des informations sur la réaction de Horner-Wittig, voir : a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499-2505. b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Klink, W.; Ertel, H.; Toscano, V. G. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 581-601. c) Horner, L. *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 225-244.

<sup>27</sup> Il s'agit de la réaction des composés carbonylés avec des anions phosphonates stabilisés. Pour des informations sur la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, voir : a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61-63. b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499-2505. c) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.

<sup>28</sup> Pour des exemples choisis d'utilisation de la réaction de Wittig en synthèse totale voir : ref 6, pp 409-477

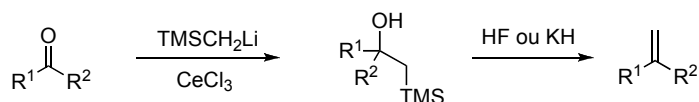
<sup>29</sup> Sowerby, R. L.; Coates, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4758-4759.

<sup>30</sup> Reitz, A. B.; Nortey, S. O.; Jordan, A. D.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3302-3308.

### I.1.2. Les réactions de Peterson

En 1968, D. J. Peterson a montré que les composés organométalliques substitués par des groupements  $\alpha$ -triméthylsilyles pouvaient réagir avec des dérivés carbonylés pour donner les oléfines correspondantes, *via* un intermédiaire  $\beta$ -silylcarbinol.<sup>31</sup> Cependant, cette méthodologie, formant la base forte  $\text{TMSCH}_2\text{Li}$ , est peu utilisée pour les réactions de méthylation du fait de sa faible chimiosélectivité.<sup>32</sup> En 1987, Johnson et Tait<sup>32</sup> ont amélioré la réaction en utilisant du chlorure de cérium (III). Ainsi des composés  $\beta$ -hydroxysilanes sont formés par addition de composés carbonylés à un mélange de  $\text{TMSCH}_2\text{Li}$  et de  $\text{CeCl}_3$  à  $-78^\circ\text{C}$ . Un traitement au HF permet de générer l'oléfine désirée (Schéma 2).

**Schéma 2.** Réaction de Peterson modifiée



### I.1.3. Les réactions de Tebbe-Petasis

Une alternative aux ylures de phosphore consiste à utiliser des dérivés organométalliques en quantité stœchiométrique. Parmi ceux-ci, on retrouve les réactifs de titane dont le réactif de Tebbe **3**, formé à partir de dichlorure de titanocène et de triméthylaluminium (Schéma 3).<sup>33</sup> Un autre réactif de titane, le diméthyltitanocène **4**, appelé le réactif de Petasis, a été aussi utilisé dans les réactions de méthylation. Il peut être obtenu à partir du dichlorure de titanocène et de méthyle lithium<sup>34</sup> ou de bromure de méthyle magnésium (Schéma 3).<sup>35</sup>

<sup>31</sup> Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.

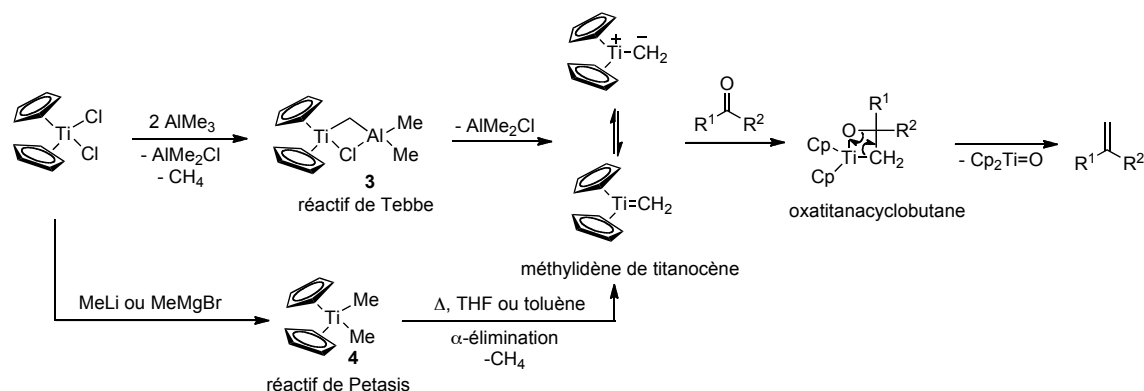
<sup>32</sup> Johnson C. R. ; Tait, B. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 281-283.

<sup>33</sup> Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.

<sup>34</sup> Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394.

<sup>35</sup> Payack, J. F.; Hughes, D. F. ; Cai, D. ; Cottrell, I. F. ; Verhoeven, T. R. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 19-22.

### Schéma 3. Mécanisme des réactions de Tebbe et de Petasis



La réaction de Tebbe est une bonne alternative à la réaction de Wittig, puisqu'elle permet, outre la méthylation des aldéhydes et des cétones, de transformer les esters, les lactones et les amides en éthers d'énol ou d'énamines correspondants.<sup>36</sup> Les réactifs de Tebbe et de Petasis sont les précurseurs d'une espèce méthylidène de titanocène qui est plus nucléophile et beaucoup moins basique que le réactif de Wittig correspondant. Les cétones plus encombrées ou énoles réagissent avec de bons rendements. De plus, ces conditions réactionnelles, plus douces, tolèrent une large gamme de groupements fonctionnels. Cependant, lors de l'utilisation du réactif de Tebbe, la présence d'aluminium, un acide de Lewis, dans le milieu réactionnel, peut entraîner des complications sur certains substrats, comme les  $\beta$ -lactones. Le réactif de Petasis permet alors d'apporter une solution puisqu'il ne génère pas de sel d'aluminium.<sup>37</sup>

L'utilisation de carbènes de type Schrock dans les réactions de méthylation ne se limite pas au titane. Ainsi, les carbènes de zirconium,<sup>38</sup> thallium,<sup>39</sup> niobium,<sup>39</sup>

<sup>36</sup> Pour la synthèse d'éthers d'énol à partir d'esters, voir : a) Pine, S. H.; Pettit, R. J.; Geib, G. D.; Cruz, S. G.; Gallego, C. H.; Tijerina, T.; Pine, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212-1216. Pour la méthylation de lactones, voir : b) Rajanbabu, T. V.; Reddy, G. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458-5461. Pour la méthylation d'amides et de thioesters, voir : c) Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2316-2323. d) Tanino, K.; Shoda, H.; Nakamura, T.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1337-1340. e) Pelloux-Leon, N.; Minassian, F.; Levillain, J.; Ripoll, J. L.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4813-4816.

<sup>37</sup> Dans ce cas-ci, le réactif de Tebbe menait à une décomposition. a) Dollinger, L. M.; Howell, A. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7248-7249. b) Dollinger, L. M.; Ndakala, A. J.; Hashemzadeh, M.; Wang, G.; Wang, Y.; Martinez, I.; Arcari, J. T.; Galluzzo, D. J.; Howell, A. R.; Rheingold, A. L.; Figuero, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7074-7080.

<sup>38</sup> a) Hartner, Jr., F. W.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4979-4981. b) Hartner, Jr., F. W.; Clift, S. M.; Schwartz, J. *Organometallics*, **1987**, *6*, 1346-1348.

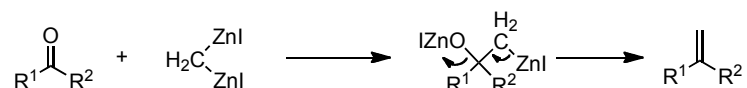
<sup>39</sup> Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796-6797.

molybdène<sup>40</sup> et tungstène<sup>41</sup> sont également actifs dans les réactions d'oléfination. Toutefois, ces espèces sont généralement plus instables et sont peu utilisées en synthèse.

#### I.1.4. Les méthylénations basées sur les réactifs *gem*-dimétalliques

Une autre façon de réaliser des réactions de méthylénation est la méthode développée par Takai en 1978.<sup>42</sup> Une espèce *gem*-dizincique,<sup>43</sup> formée à partir de diiodométhane, de poudre de zinc et de tétrachlorure de titane, réagit sur les composés carbonylés par attaque nucléophile ; le deuxième lien carbone-métal permet d'initier l'élimination de l'oxyde de métal, formant la double liaison terminale (Schéma 4).

**Schéma 4.** Méthylénation avec un réactif *gem*-dizincique



Cette méthodologie a été employée notamment dans le cas de la méthylénation de cétones encombrées, en utilisant le  $\text{TiCl}_4$  comme activateur de la réaction.<sup>42c</sup> La formation d'alcènes terminaux à partir d'esters a également pu être réalisée par addition de TMEDA dans le milieu réactionnel, qui permet de stabiliser le complexe organométallique.<sup>44</sup>

<sup>40</sup> Kauffmann, T. ; Fiegenbaum, P. ; Wieschollek, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 531-532.

<sup>41</sup> Freudenberger, J. H. ; Schrock, R. R. *Organometallics* **1986**, 5, 398-400

<sup>42</sup> Pour les études réalisées sur la réaction de Takai, voir : a) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2417-2420. b) Hibino, J. ; Okazoe, T. ; Takai, K. ; Nozaki, H. ; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5579-5580. c) Matsubara, S.; Mizuno, T.; Otake, Y.; Kobata, M.; Utimoto, K.; Takai, K. *Synlett* **1998**, 1369-1371. d) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2668-2670. e) Lombardo, L. *Org. Synth.* **1987**, 65, 81-89.

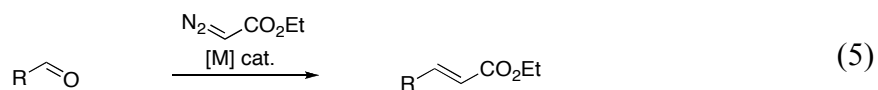
<sup>43</sup> Il existe aussi un réactif commercial, le réactif de Nysted, formé de deux unités *gem*-dimétalliques complexées à une molécule de THF, mais peu utilisé en synthèse totale. a) Nysted, L. N. U.S. patent 3,865,848, 1975. b) Matsubara, S., Sugihara, M., Utimoto, K. *Synlett*, **1998**, 313-315.

<sup>44</sup> Takai, K.; Kataoka, Y.; Miyai, J.; Okazoe, T.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Org. Synth.* **1996**, 73, 73-84.

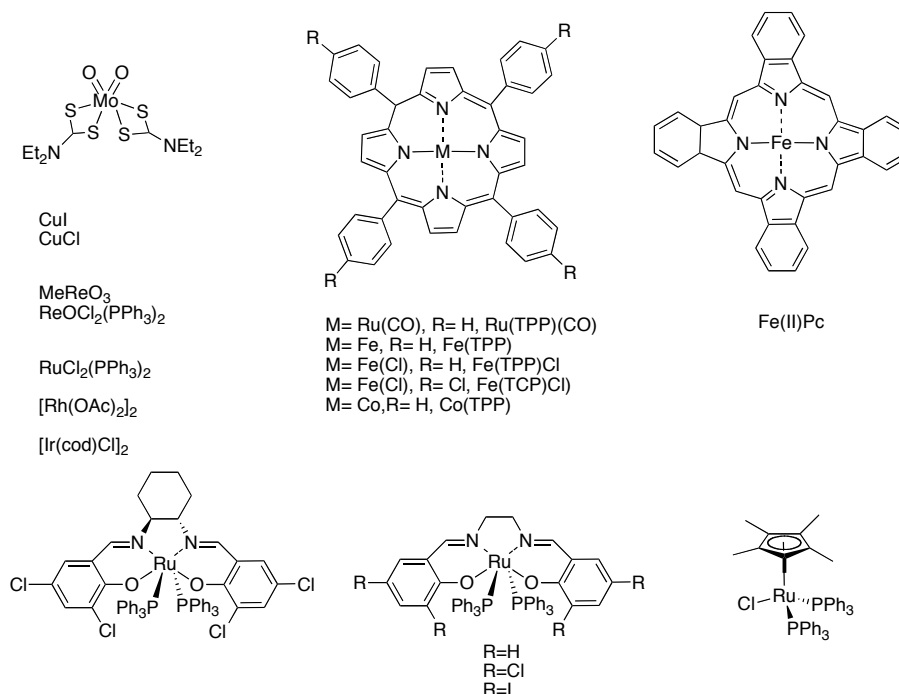


### I.1.5. Les oléfinations catalysées par des métaux de transition à partir de composés diazoïques

De nouvelles réactions d'oléfination à partir de composés diazoïques catalysées par un complexe de métal de transition, sont récemment apparues dans la littérature (Équation 5).



Il existe de nombreux catalyseurs pour la formation d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés (*E*) à partir du diazoacétate d'éthyle et d'aldéhydes, comme des complexes de molybdène, de cuivre, de ruthénium, de fer, de rhodium, de cobalt et d'iridium (Figure 2).<sup>45</sup>

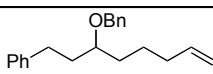
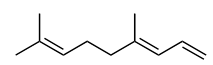
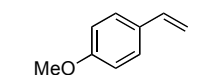
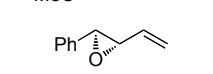
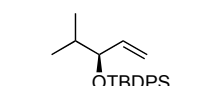
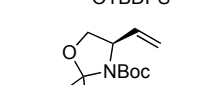
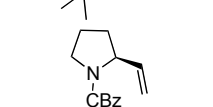
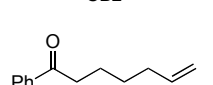
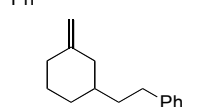


**Figure 2.** Catalyseurs de réactions d'oléfination

<sup>45</sup> Kuhn, F. E.; Santos, A. M. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2004**, *1*, 55-64.

Au début des années 2000, le laboratoire du Professeur Lebel a entrepris le développement de la première méthode de réaction de méthylation catalysée par un métal de transition. Valérie Paquet, lors de ses travaux de doctorat,<sup>46</sup> a montré que l'utilisation du catalyseur de Wilkinson  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  en présence de triphénylphosphine, de triméthylsilyldiazométhane ( $\text{TMSCHN}_2$ ), et de 2-propanol dans le THF, permettait d'obtenir des alcènes à partir des aldéhydes ou des cétones correspondantes (Tableau 1).<sup>47</sup>

**Tableau 1.** Réaction de méthylation catalysée par le  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$

$\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{THF, 23 } ^\circ\text{C}]{\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 \text{ (2.5 mol\%), } i\text{-PrOH (1.1 équiv.)}, \text{PPh}_3 \text{ (1.1 équiv.)}, \text{TMSCHN}_2 \text{ (1.4 équiv.)}} \text{R}-\text{CH=CH}_2$			
Entrée	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>	Rdt Wittig (%) <sup>a,b</sup>
1		98	--
2		90	77
3		80	64
4		86	--
5		89	75
6		86	81
7		62	--
8		87	59 <sup>c</sup>
9 <sup>d</sup>		93	59

a) Rendements isolés. b)  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$  (1.1 équiv.), NaHMDS (1.1 équiv.)

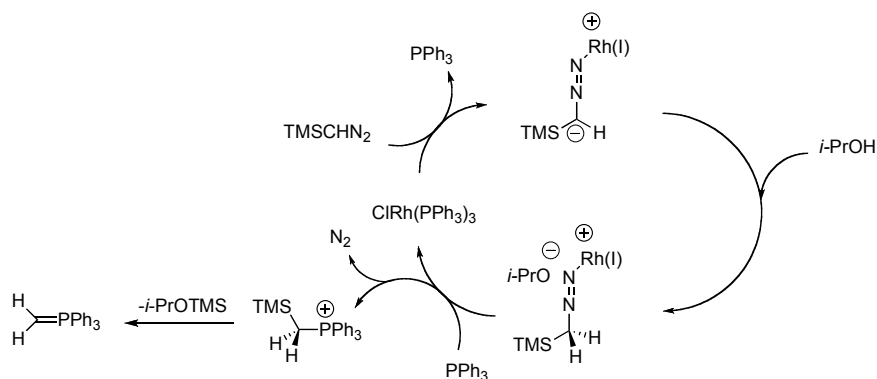
c) 15 à 20% du diène est isolé avec la réaction de Wittig. d)  $\text{TMSCHN}_2$  (2.4 équiv.), 2-propanol (15 équiv.),  $\text{PPh}_3$  (1.1 équiv.), 1,4-dioxane, 60 °C.

<sup>46</sup> Paquet, V. Thèse de doctorat, Université de Montreal, 2004.

<sup>47</sup> a) Lebel, H., Paquet, V., Proulx, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2887-2890. b) Grasa, G. A.; Moore, Z.; Martin, K. L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Paquet, V.; Lebel, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 658, 126-131. c) Lebel, H.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1671-1674. d) Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3047-3050. e) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 320-328. f) Paquet, V.; Lebel, H. *Synthesis* **2005**, 1901-1905.

Les conditions sont suffisamment douces pour être compatibles avec des groupements protecteurs tels que les éthers benzyliques (Tableau 1, entrée 1) ou silylés (entrée 5), ainsi que les carbamates (entrées 6 et 7). Les rendements sont généralement supérieurs à ceux obtenus avec la réaction de Wittig. D'autre part, les conditions étant non-basiques, des molécules portant un centre énolisable réagissent sans racémisation (entrées 5-7).<sup>48</sup> La chimiosélectivité de la réaction est également un point fort de cette méthodologie puisqu'elle permet la méthylation sélective des aldéhydes en présence de cétones avec de très bons rendements (entrée 8); la réaction de Wittig n'est pas aussi sélective et donne un mélange du composé désiré et du diène correspondant.<sup>49</sup> Dans le cas des cétones, le solvant de choix est le 1,4-dioxane et le milieu réactionnel doit être chauffé à 60 °C. Pour une réactivité optimale, le TMSCHN<sub>2</sub> doit être utilisé en plus grande quantité (2.4 équivalents) (entrée 9).<sup>47d</sup> Cependant, il est important de noter que ces conditions réactionnelles ne fonctionnent pas ou mal sur des composés présentant des fonctionnalités phénol ou nitro et sur des dérivés carbonylés hétéroaromatiques. Le mécanisme réactionnel postulé implique la génération catalytique d'un ylure de phosphore par activation du TMSCHN<sub>2</sub> au moyen du complexe de Wilkinson (Schéma 5).<sup>47e</sup>

**Schéma 5.** Mécanisme postulé de la réaction de méthylation catalysée par le rhodium<sup>47e</sup>

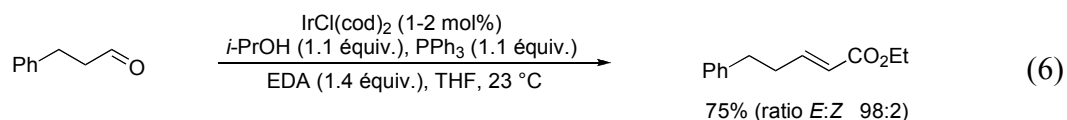


<sup>48</sup> Nagashima, H.; Gondo, M.; Masuda, S.; Kondo, H.; Yamaguchi, Y.; Matsubara, K. *Chem. Commun.* **2003**, 442-443.

<sup>49</sup> a) Stoklosa, G., Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 2005. b) Lebel, H.; Davi, M.; Stoklosa, G. T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6828-6830.

L'efficacité de cette méthodologie a été prouvée par des applications en synthèse totale telle que celle de l'Ouabagenine rapportée par Deslongchamps,<sup>50</sup> et celle du (+)-Exiguolide publiée par Lee.<sup>51</sup> Dans les deux synthèses, des aldéhydes  $\alpha$ -chiraux sont transformés en alcènes terminaux sans racémisation et avec de bons rendements.

Les conditions réactionnelles développées par Valérie Paquet se sont avérées également efficaces lorsque le catalyseur utilisé est un complexe d'iridium. Chehla Ladjel a montré que le complexe de Vaska  $[\text{IrClCO}(\text{PPh}_3)_2]$  présentait une bonne réactivité dans le THF à reflux pour la formation d'alcènes terminaux à partir de  $\text{TMSCHN}_2$ .<sup>52</sup> Ces conditions réactionnelles, nécessitent une quantité plus importante de  $\text{TMSCHN}_2$  (1.8 équivalents) et donnent des rendements modérés à bons. Le complexe  $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$  s'est également avéré être un catalyseur efficace pour la réaction d'oléfination : l'hydrocinnamaldéhyde a pu être transformé en ester  $\alpha,\beta$ -insaturé avec un bon rendement de 75%, lorsqu'il est mis en présence du complexe d'iridium et d'EDA (Équation 6).



Dans le but d'élargir la tolérance fonctionnelle de la réaction de méthylation et de la rendre plus intéressante économiquement, Michael Davi a étudié l'utilisation de sels de cuivre comme catalyseurs.<sup>53</sup> Les sels de cuivre(I) se sont montrés efficaces pour la génération catalytique du méthylènetriphénylphosphorane, en particulier les chlorure ou iodure de cuivre(I) et les complexes de cuivre de carbènes *N*-hétérocycliques. Plusieurs alcènes ont été obtenus à partir d'aldéhydes en utilisant 5 mol% de catalyseur de cuivre, 1.4-2.0 équivalents de  $\text{TMSCHN}_2$ , 1.1-10 équivalents de 2-isopropanol et 1.1 équivalents de  $\text{PPh}_3$  (Tableau 2).

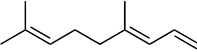
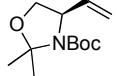
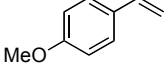

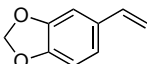
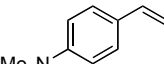
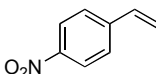
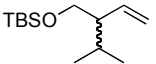
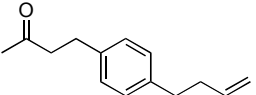
<sup>50</sup> Zhang, H.; Sridhar Reddy, M.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1272-1275.

<sup>51</sup> Kwon, M. S.; Woo, S. K.; Na, S. W.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1733-1735.

<sup>52</sup> a) Ladjel, C. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2007. b) Lebel, H.; Ladjel, C. *Organometallics* **2008**, *27*, 2676-2678.

<sup>53</sup> Davi, M. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2008.

**Tableau 2.** Méthylénation des aldéhydes catalysée avec des sels de cuivre (I)

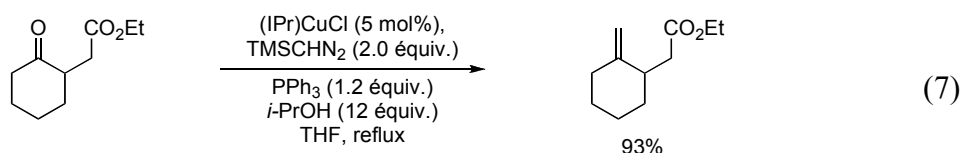
		$\text{R-CHO} \xrightarrow[\text{THF, 60}^\circ\text{C}]{\text{CuX (5 mol\%), } i\text{-PrOH (1.1 \text{ \text{equiv.})}} \text{PPh}_3 \text{ (1.1 \text{ \text{equiv.})}, \text{TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \text{ \text{equiv.})}}$					
Entrée	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>					
		CuCl	CuI	(IPr)CuCl	(IMes)CuCl <sup>b</sup>		
1		70	57	49	72		
2		73	63	80	72		
3		74	71	57	82		
4 <sup>c</sup>		-	-	68	86		
5		76	68	78	88		
6		44	30	70	81		
7 <sup>d</sup>		-	-	91	77		
8		67	46	70	67		
9		75	-	-	-		

a) Rendements isolés. b) Le 1,4-dioxane est utilisé à la place du THF. c) 10 équiv. d' *i*-PrOH. d) 10 équiv. d' *i*-PrOH. 0.05M/THF

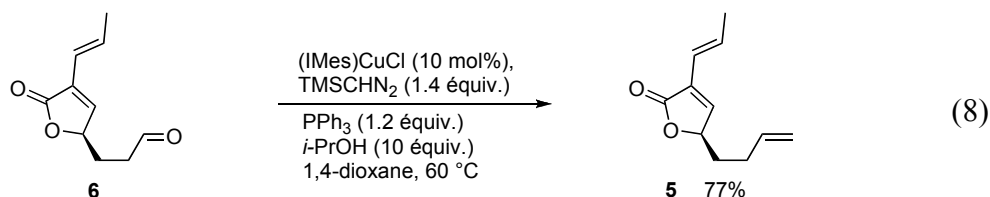
La compatibilité fonctionnelle est excellente et les sels de cuivre permettent d'avoir accès à divers styrènes dont des dérivés nitro, amino, pyridine, mais également de faire réagir des dérivés d'ester, de trifluorométhyle, de pyrrole et d'indole.<sup>54</sup> De façon générale, la réaction est conduite dans le THF à 60 °C, sauf dans le cas du (IMes)CuCl, où le 1,4-dioxane est le solvant optimal. Une étude sur la chimiosélectivité de la réaction a également été réalisée montrant que les aldéhydes peuvent être méthylénés de façon sélective en présence de cétones (Tableau 2, entrée 9).<sup>49b</sup> L'utilisation du (IPr)CuCl a

<sup>54</sup> Lebel, H.; Davi, M.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 144-149.

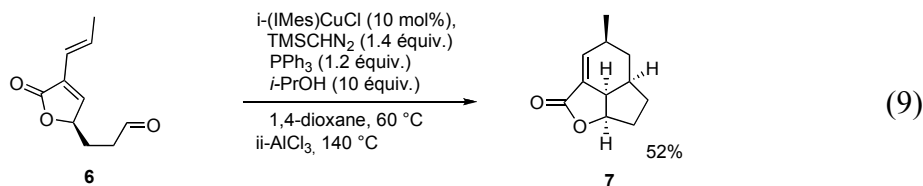
également permis de méthyléner différentes cétones avec de très bon rendements (Équation 7).<sup>54</sup>



L'utilisation des sels de cuivre a ainsi permis d'apporter une complémentarité à la méthodologie employant le catalyseur de Wilkinson, de telle sorte qu'elle puisse être largement appliquée, notamment en synthèse totale. Ainsi, elle a été utilisée avec succès dans la synthèse de la (+)-Désoxygaliellalactone, réalisée par Michaël Parmentier.<sup>55</sup> Ainsi le triène **5** a été obtenu à partir de l'aldéhyde buténolide **6** mis en présence de 10 mol% de (IMes)CuCl dans le 1,4-dioxane à 60 °C, avec un rendement de 77% (Équation 8).



Il est important de noter que les conditions standards de Wittig ( $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br} + \text{NaHMDS}$ ) aboutissaient à des sous-produits de dégradation, alors que l'utilisation du complexe de Wilkinson ne permettait aucune réaction. D'autre part, cette transformation a été associée à une réaction de Diels-Alder dans un même ballon, permettant d'obtenir le tricycle désiré **7** avec un rendement de 52%, sans isolement du triène intermédiaire (Équation 9).



Les stratégies de réactions en un seul pot ont fait l'objet d'un intérêt particulier au sein de notre groupe de recherche, puisqu'elles permettent d'obtenir des molécules

<sup>55</sup> a) Lebel, H.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3563-3566. b) Parmentier, M. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2008.

complexes à partir de substrats plus simples en limitant les étapes de purifications des intermédiaires réactionnels.

## I.2. Les procédés en un seul pot

Le concept de réaction en un seul pot est basé sur le non isolement des composés intermédiaires formés et sur leur implication directe dans une autre étape, tout ceci dans le même ballon. Ce type de procédé est très intéressant puisqu'il permet d'utiliser directement des intermédiaires, pouvant être instables, dans une autre transformation, sans isolement de ceux-ci. En termes d'économie d'atomes, ceci est important, puisque les étapes de purification, nécessitant souvent de larges quantités de solvants et de réactifs, sont évitées. D'autre part, ces procédés peuvent être basés sur la synergie opérant entre les réactifs des transformations chimiques, permettant d'améliorer l'efficacité de celles-ci. Il est important de souligner que ces procédés nécessitent une compatibilité totale des réactifs, des catalyseurs, des solvants, mais également des produits et sous-produits des réactions mises en jeu.<sup>56</sup>

L'utilisation des réactions en un seul pot, notamment des procédés catalytiques, a connu un essor à partir des années 1990. Le nombre de publications rapportant des procédés de transformations chimiques réalisées dans un même ballon est impressionnant et le terme un seul pot est souvent associé aux termes tandem, cascade, séquentiel, ou domino. Il devient difficile d'évaluer la subtile différence entre ceux-ci. Nous nous attacherons tout d'abord à définir chacune de ces terminologies. Il est important de noter que le terme de réactions tandem est très souvent utilisé pour nommer les réactions en un seul pot de façon générale. Ainsi plusieurs réactions sont combinées dans une même opération synthétique. En effet, la définition propre de tandem est *qui agissent ensemble*. Les

---

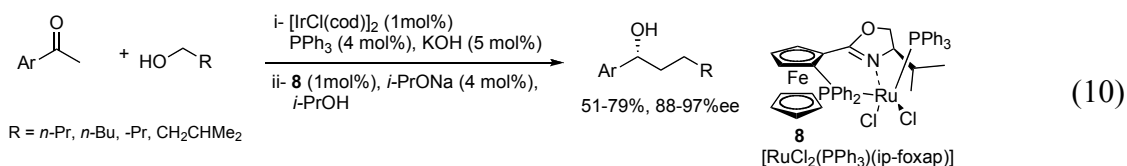
<sup>56</sup> Pour des revues sur les réactions tandem et leurs utilisations en synthèse, voir : a) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195-206. b) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223-270. c) Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3-30. d) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137-166. e) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1001-1020.

réactions en un seul pot catalytiques se distinguent selon qu'elles sont monocatalytiques (où un seul métal va catalyser différentes réactions dans un même ballon), ou bien multicatalytiques (où deux métaux, voire même plus, sont introduits pour catalyser différentes transformations).

### I.2.1. Les réactions tandem séquentielles

Les réactions tandem séquentielles sont caractérisées par la mise en œuvre consécutive de deux conditions réactionnelles (ou plus) dans un même ballon, alors que celles-ci pourraient être réalisées l'une après l'autre de façon indépendante.<sup>57</sup> Ainsi, la première réaction permet de former un produit qui, après ajout d'autres réactifs dans le milieu, peut être transformé en un autre substrat plus complexe.<sup>56d</sup> Il est important de noter que l'espèce intermédiaire pourrait être isolée, mais le fait de réaliser les deux réactions dans la même verrerie, évite une étape de purification. Puisque d'autres réactifs doivent être ajoutés après achèvement de la première réaction, il est préférable que le solvant utilisé soit commun aux deux réactions ou qu'un mélange de solvants soit toléré.

Un exemple intéressant de réactions réalisées en un seul pot de façon séquentielle est l'alkylation en  $\alpha$  de cétones par des alcools, catalysée par un complexe d'iridium, suivie par une hydrogénation en présence d'un complexe de ruthénium **8** (Équation 10).<sup>58</sup> Cette réaction permet d'obtenir des alcools chiraux à partir d'un composé carbonylé avec élongation de la chaîne carbonée de ce dernier avec des rendements de 51 à 79% et de bonnes énantiosélectivités.



<sup>57</sup> Pour des exemples choisis de réactions séquentielles en un seul pot, voir : a) Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodriguez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4763-4765. b) Boto, A.; Hernandez, D.; Hernandez, R.; Alvarez, E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9523-9532. c) Li, J. Y.; You, S. Y.; Cai, M. Z. *J. Chem. Res., Synop.* **2008**, 429-431. d) Evans, P. A.; Andrews, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5426-5429. e) Mitchell, T. A.; Zhao, C.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9544-9551.

<sup>58</sup> Onodera, G.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3819-3822.



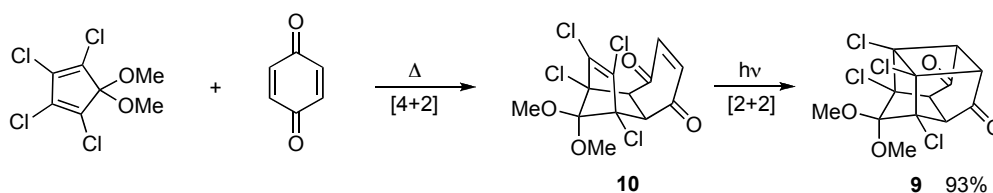
Les deux catalyseurs d'iridium et de ruthénium agissent de façon indépendante : le complexe d'iridium catalyse tout d'abord la transformation de l'alcool en aldéhyde, puis intervient ensuite dans l'hydrogénation d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée résultant d'une condensation aldolique. Finalement, le complexe de ruthénium intervient dans la réduction énantiosélective de la cétone en alcool. L'étape de réduction catalysée par le complexe de ruthénium est compatible avec les réactifs provenant de la première étape.

### I.2.2. Les réactions tandem consécutives

En 1996, Denmark a défini un autre type de tandem dit consécutif qui, à la différence du tandem séquentiel, ne requiert aucune addition supplémentaire de réactif, mais seulement un changement thermique ou photochimique.<sup>56e</sup> L'intermédiaire généré au cours de la première transformation est également une entité isolable.

Les réactions de cycloaddition font généralement parties de ce type de tandem. Ainsi, la cyclisation formant le produit **9** est permise par l'apport d'énergie lumineuse à l'intermédiaire **10** obtenu par une réaction d'addition [4+2] initiée par chauffage d'un mélange de diméthyle acétal de tétrachlorocyclopentadione et de *p*-benzoquinone (Schéma 6).<sup>59</sup>

**Schéma 6.** Tandem de cycloadditions consécutives



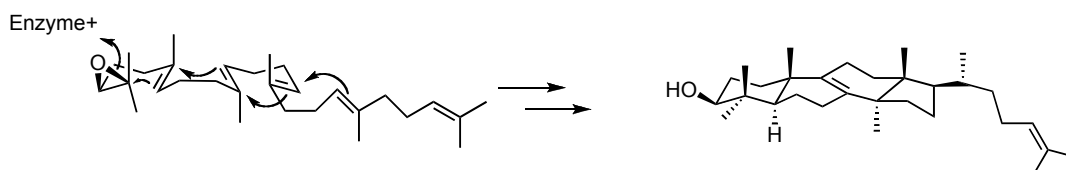
### I.2.3. Les réactions tandem domino ou en cascade

Les réactions tandem en cascade ou bien domino sont caractérisées par la formation d'intermédiaires non-isolables qui découlent les uns des autres à partir d'un seul type de

<sup>59</sup> Marchand, A. P.; Chou, T.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 1948-1951.

condition réactionnelle appliqué au début du processus.<sup>56,60</sup> Ce sont généralement des cyclisations qui procèdent en chaîne. Elles sont inspirées de la biosynthèse de stéroïdes comme le Lanostérol, obtenu par transformation du Squalène A, avec la formation de quatre liens carbone-carbone et de six centres stéréogéniques (Schéma 7).<sup>61</sup>

**Schéma 7.** Biosynthèse du Lanostérol : exemple de réaction en cascade



On peut distinguer différents types de mécanismes selon qu'ils sont cationiques,<sup>62</sup> anioniques,<sup>63</sup> radicalaires,<sup>64</sup> péricycliques,<sup>65</sup> photochimiques,<sup>66</sup> ou bien catalysés par des métaux de transition.<sup>67</sup>

<sup>60</sup> Pour des revues sur les réactions en cascade, voir : a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136. b) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223-270. d) Enders, D.; Grondal, C.; Huttli, M. R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1570-1581. e) Enders, D.; Narine, A. A.; Benninghaus, T. R.; Raabe, G. *Synlett* **2007**, 1667-1670. f) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134-7186. g) Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13103-13159.

<sup>61</sup>a) Corey, E. J.; Russey, W. E.; de Montellano, P. R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4750-4751. b) Corey, E. J.; Virgil, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4025-4026. c) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8171-8172.

<sup>62</sup> Pour des exemples choisis de cyclisations en cascade cationiques, voir : a) Aubele, D. L.; Wan, S. Y.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3485-3488. b) Bonfanti, J.-F.; Craig, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3719-3723. c) Pesquet, A.; Daich, A.; Coste, S.; Van Hijfte, L. *Synthesis* **2008**, 1389-1396.

<sup>63</sup> Pour des exemples choisis de cyclisations en cascade anioniques, voir : a) Rutherford, A. P.; Gibb, C. S.; Hartley, R. C.; Goodman, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1051-1061. b) Nicolaou, K. C.; Sun, Y. P.; Peng, X. S.; Polet, D.; Chen, D. Y. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7310-7313. c) Kumar, S.; Peruncheralathan, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 965-968. d) Kristensen, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2351-2354.

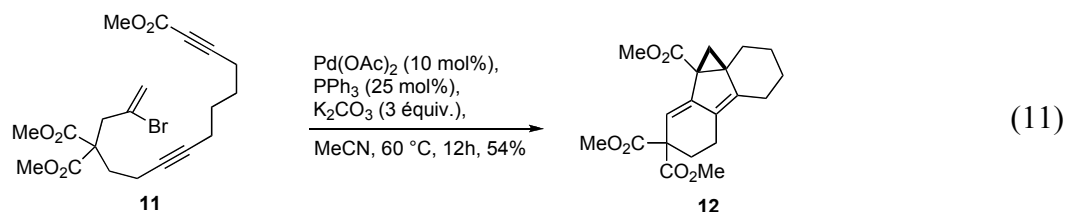
<sup>64</sup> Pour des exemples choisis de cyclisations en cascade radicalaires, voir : a) Takahashi, T.; Katouda, W.; Sakamoto, Y.; Tomida, S.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2273-2276. b) Bowman, W. R.; Cloonan, M. O.; Fletcher, A. J.; Stein, T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1460-1467.

<sup>65</sup> Pour des exemples choisis de cyclisations en cascade péricycliques, voir : a) Klärner, F. G.; Artschwagerperl, U.; Fessner, W. D.; Grund, C.; Pinkos, R.; Melder, J. P.; Prinzbach, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3137-3140. b) Fessner, W. D.; Grund, C.; Prinzbach, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3133-3136. c) Yoshitake, Y.; Yamaguchi, K.; Kai, C.; Akiyama, T.; Handa, C.; Jikyo, T.; Harano, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8902-8911. d) Morency, L.; Barriault, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6105-6107.

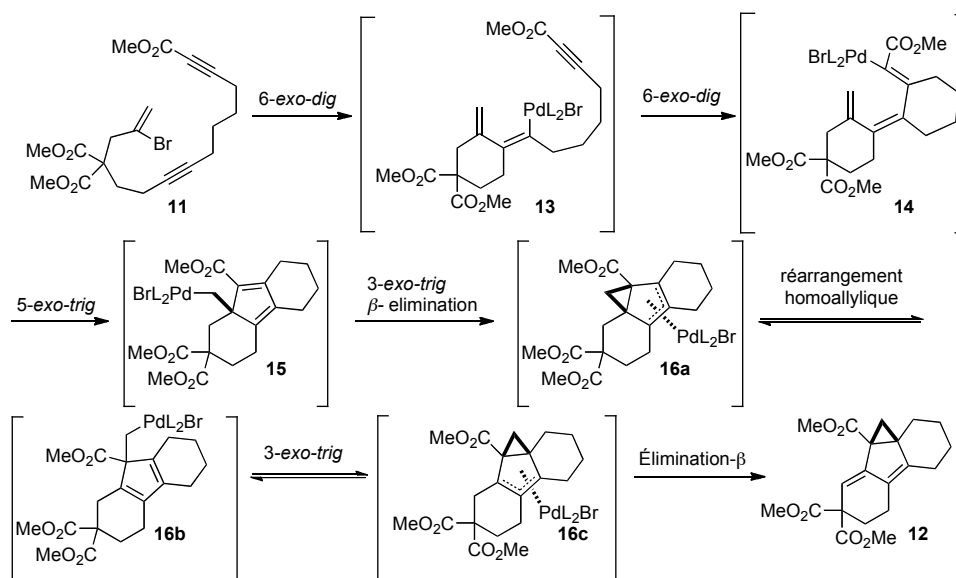
<sup>66</sup> Pour des exemples choisis de cyclisations en cascade photochimiques, voir : Tietze, L. F.; Wunsch, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1697-1699.

<sup>67</sup> Pour des exemples choisis de cyclisations en cascade catalysées par des métaux de transition, voir : a) de Meijere, A.; von Zezschwitz, P.; Bräse, S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 413-422. b) Ruck, R. T.; Huffman, M. A.; Kim, M. M.; Shevlin, M.; Kandur, W. V.; Davies, I. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4711-4714. c) Shen, R. W.; Huang, X.; Chen, L. Z. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2865-2870. d) Barluenga J., M. A., Rodriguez F., Fananas F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1644-1647.

Récemment, le groupe de Armin de Meijere a rapporté une cyclisation en cascade catalysée par un complexe de palladium pour former la molécule à quatre cycles **12** à partir d'un composé linéaire **11** (Équation 11; Schéma 8).<sup>68</sup>



**Schéma 8.** Mécanisme d'oligocyclisation catalysée par un complexe de palladium



Après addition oxydante du complexe de palladium dans le lien C-Br, une réaction intramoléculaire de couplage de Heck forme le composé cyclique **13** qui est ensuite impliqué dans une carbopalladation intramoléculaire 6-*exo-dig* donnant l'intermédiaire bicyclique **14**. Le troisième cycle est obtenu par fermeture de cycle 5-*exo-trig* formant ainsi l'espèce néopentyle de palladium **15** qui est impliqué dans une cyclisation intramoléculaire 3-*exo-trig* formant le produit **16a** (Schéma 8). Un réarrangement homoallylique brise un lien du cyclopropane, formant le composé **16b**. Une

<sup>68</sup> Tokan, W. M.; Meyer, F. E.; Schweizer, S.; Parsons, P. J.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6152-6167.

carbopalladation 3-*exo-trig* permet la formation d'un autre cyclopropane. Finalement une élimination- $\beta$  aboutit au produit **12**.

Ce procédé en cascade est monocatalytique. Le catalyseur de palladium est impliqué dans une succession de cyclisations formant un composé polygocyclique.

Les réactions tandems sont donc des méthodes couramment utilisées en synthèse organique, leur efficacité est un gain de temps pour le chimiste organicien puisqu'elles permettent d'obtenir un composé élaboré à partir de produits de départ plus simples en une seule opération.

Le groupe du Professeur Lebel s'est également intéressé au développement de procédés catalytiques en un seul pot. Les réactions tandem développées dans le groupe reposent sur la réaction de méthylation catalysée par un métal de transition, soit le rhodium, soit le cuivre, qui a été présenté plus haut.<sup>47,49b,52b,54</sup> L'obtention efficace de doubles liaisons terminales par un procédé catalytique permettait d'envisager de multiples combinaisons réactionnelles pour fonctionnaliser celles-ci. Ainsi des réactions en un seul pot mono- et multicatalytiques ont permis de diversifier les composés obtenus à partir de dérivés carbonylés.

#### I.2.4. Réactions en un seul pot séquentielles développées au sein du groupe

##### *a) Tandem séquentiel d'oxydation-méthylation*

La mise au point du premier procédé en un seul pot séquentiel multicatalytique a été réalisée par Valérie Paquet, avec le tandem oxydation-méthylation.<sup>69</sup> Une oxydation aérobie catalysée par un complexe de palladium de Sigman,<sup>70</sup> suivie d'une réaction de méthylation catalysée par un complexe de rhodium, permettait de former des oléfines terminales à partir d'alcools sans isolement des aldéhydes intermédiaires (Tableau 3).

<sup>69</sup> Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152-11153.

<sup>70</sup> a) Jensen, D. R.; Schultz, M. J.; Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810-3813. b) Sigman, M. S.; Schultz, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2551-2554. c) Schultz, M. J.; Hamilton, S. S.; Jensen, D. R.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3343-3352. d) Sigman, M. S.; Jensen, D. R. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 221-229.

Le succès de ce procédé repose sur la compatibilité des deux catalyseurs mis en présence dans le milieu réactionnel. Les alcools primaires (entrées 1, 2 et 7), ainsi que les alcools secondaires (entrées 3-7) sont transformés de façon efficace en alcènes.

**Tableau 3.** Tandem séquentiel multicatalytique d'oxydation-méthylénation

$\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}' \xrightarrow[\text{ii- RhCl(PPh}_3)_3 \text{ (2.5 mol\%)}, \text{ } i\text{-PrOH, PPh}_3, \text{ TMSCHN}_2, \text{ 1,4-dioxane, 50 }^\circ\text{C}]{\text{i- Pd(IiPr)(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O (2.5 mol\%)}, \text{ Bu}_4\text{NOAc (5 mol\%)}, \text{ toluène}, \text{ TM 3\AA, O}_2, \text{ 60 }^\circ\text{C}}$ 
 $\text{R}-\text{CH}=\text{C}(\text{R}')-\text{R}'$

Entrée	Substrat	Produit	Rdt (%) <sup>a, b</sup>
1			78(65)
2			82(61)
3			92(84)
4			84(n.d.)
5			65(50)
6			87(62)
7			54(n.d.)

a) Rendement isolé. b) Entre parenthèses, rendements étape par étape

Les rendements obtenus sont supérieurs à ceux obtenus lors de réactions réalisées étape par étape. Toutefois ce système requiert l'utilisation de deux catalyseurs onéreux.

Afin de palier à cet inconvénient, les travaux de doctorat de Michael Davi ont également porté sur le développement d'un procédé en un seul pot d'oxydation-méthylénation. Un tandem monocatalytique a été mis au point pour synthétiser des doubles liaisons terminales à partir d'alcools, ceci sans isoler l'aldéhyde intermédiaire pouvant être sensible à l'hydratation, la suroxydation ou à la racémisation.<sup>53</sup> Cette méthodologie a permis d'élargir l'application des procédés en un seul pot d'oxydation-méthylénation, jusque-là limités aux alcools primaires, benzyliques, aliphatiques et allyliques et

nécessitant des quantités stœchiométriques de réactifs oxydants.<sup>71</sup> Un des avantages du procédé monocatalytique développé par Michael Davi est l'utilisation d'un même catalyseur de cuivre, peu coûteux, pour chacune des transformations (Tableau 4).<sup>72</sup> Des alcools linéaires, aromatiques ou encombrés ont pu être convertis en alcènes correspondants avec de bons rendements allant de 60 à 82% (entrées 1, 3 et 4). Les groupements chélatants comme un groupement nitro sont tolérés par la réaction (entrée 2). Les alcools secondaires peuvent également être transformés en alcènes 2,2-disubstitués (entrée 4). Il est important de noter que des alcools  $\alpha$ -chiraux peuvent être convertis en oléfines sans racémisation (entrée 5).

**Tableau 4.** Tandem séquentiel monocatalytique oxydation-méthylénation

i- CuCl/Phen/DBAD (5 mol%)  
*t*-BuOK (5 mol%), toluène  
 DBAD (7 mol%), O<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F, 85 °C  
 ii- *i*-PrOH (5 équiv.), PPh<sub>3</sub> (1.2 équiv.)  
 TMSCHN<sub>2</sub> (3 équiv.), 60 °C

Entrée	Substrat	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>
1			71
2			R <sup>1</sup> = Br 78 R <sup>1</sup> = NHBoc 82 R <sup>1</sup> = NO <sub>2</sub> 60
3			81
4			82
5			81 <sup>b</sup>

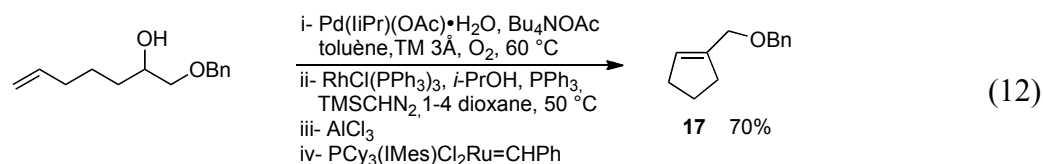
a) Rendement isolé. b) Rétention de la configuration, pas de racémisation, > 99% ee

<sup>71</sup> Pour d'autres exemples sur des tandems d'oxydation-méthylénation, voir : a) Shet, J.; Desai, V.; Tilve, S. *Synthesis* **2004**, 1859-1863. b) Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Rao, P. P.; Prasad, A. R. *Synthesis* **2006**, 4005-4012. c) Goksel, H.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3433-3436. d) Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2989-2992. e) Bull, J. A.; Balskus, E. P.; Horan, R. A. J.; Langner, M.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5515-5538. f) Pandya, B. A.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3754-3758.

<sup>72</sup> Davi, M.; Lebel, H. *Org. Lett.* **2009**, 11, 41-44.

*b) Tandem séquentiel d'oxydation-méthylénation-métathèse*

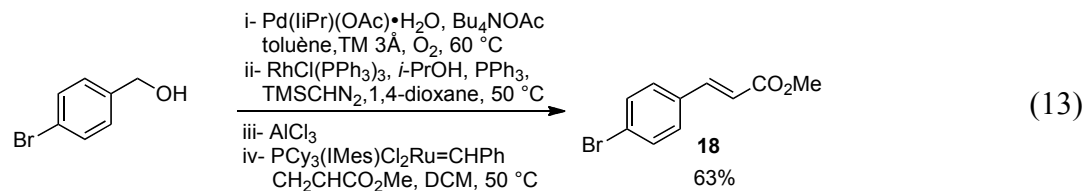
Valérie Paquet a également su utiliser le potentiel d'un procédé en un seul pot pour réaliser un tandem de trois réactions combinant une oxydation, une méthylénation ainsi qu'une métathèse de fermeture de cycle, pour former le cyclopentène **17** à partir du 1-benzyloxy-hept-6-èn-2-ol.<sup>69</sup> Le tandem est basé sur la présence simultanée en fin de réaction de trois catalyseurs de métaux différents comme le palladium, le rhodium et le ruthénium. À notre connaissance, cet exemple est le premier faisant cohabiter de façon séquentielle trois catalyseurs (Équation 12).



Le procédé multicatalytique en un seul pot ainsi développé a permis d'isoler l'alcène cyclique **17** avec un rendement de 70%. Il est important de noter que cette séquence a nécessité l'ajout de chlorure d'aluminium, permettant de complexer la triphénylphosphine résiduelle après la réaction de méthylénation. Il est en effet connu que les catalyseurs de ruthénium utilisés dans la réaction de métathèse sont inhibés par la présence de triphénylphosphine en excès.<sup>73</sup>

Le même type de tandem a été appliqué en utilisant une métathèse croisée afin de former l'ester conjugué **18** (Équation 13).

<sup>73</sup> a) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897. b) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554. c) Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103-10109. d) Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T. L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558. e) P'Poo, S. J.; Schanz, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14200-14212. f) Farina, V.; Zeng, X.; Wei, X.; Xu, Y.; Zhang, L.; Haddad, N.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Catal. Today* **2009**, *140*, 74-83.



L'alcène substitué **18** a été obtenu avec un bon rendement isolé de 63%. Il faut noter également qu'une évaporation du mélange toluène/dioxane a du être réalisée avant la réaction de métathèse qui requiert du dichlorométhane. Enfin, un excès d'acrylate de méthyle (5 équivalents) est essentiel pour une bonne réactivité avec l'alcène aromatique.

La mise en œuvre de tandems séquentiels n'est pas aussi simple qu'elle peut paraître. En effet, il ne suffit pas d'ajouter les réactifs un à un. La compatibilité des solvants est essentielle, sans quoi des étapes d'évaporation peu pratiques doivent être ajoutées. Les conditions réactionnelles doivent également être adaptées pour assurer la meilleure compatibilité entre les réactifs et les produits présents dans le milieu.

### c) Tandem monocatalytique méthylation-hydroboration

Chehla Ladjel a développé au cours de son doctorat les premiers procédés monocatalytiques tirant avantage de la réactivité du complexe de Wilkinson [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>],<sup>74</sup> lequel catalyse la réaction de méthylation mais également les réactions d'hydrogénation,<sup>75</sup> d'hydroboration,<sup>76</sup> d'hydrosilylation,<sup>77</sup> d'hydroacylation,<sup>78</sup> ou d'hydroformylation<sup>79</sup> sur des alcènes.

<sup>74</sup> a) Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 77-79. b) Birch, A. J., Williamson, D. H. . *Org. React.* **1976**, 24, 1-186. c) James, B. R. In *Homogeneous Hydrogenation*; John Wiley & Sons: New York, 1973.

<sup>75</sup> a) Young, J. F., Osborn, J. A., Jardine, F. H., Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131-132. b) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc., A*, **1966**, 1711-1732. c) Jardine, F. H.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G.; *J. Chem. Soc., A*, **1967**, 1574-1578.

<sup>76</sup> a) Mannig, D.; Noth, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, 24, 878-879. b) Burgess, K.; Vanderdonk, W. A.; Westcott, S. A.; Marder, T. B.; Baker, R. T.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9350-9359. c) Westcott, S. A.; Blom, H. P.; Marder, T. B.; Baker, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8863-8869. d) Beletskaya, I.; Pelter, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4957-5026.



Le catalyseur de Wilkinson ayant montré une certaine réactivité après la réaction de méthylénation avec la catalyse d'une réaction d'hydrogénation,<sup>80</sup> celui-ci a ensuite été testé pour la catalyse de réactions d'hydroboration sur les alcènes terminaux formés à partir des aldéhydes correspondants. Le complexe de rhodium [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] est en effet connu pour catalyser l'addition de boranes, comme le catécholborane,<sup>81</sup> le pinacolborane<sup>82</sup> ou le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN),<sup>76</sup> sur des alcènes. Les composés hydroborés résultants de cette addition ont été soumis à une réaction d'oxydation, permettant d'obtenir des dérivés homologués. Ainsi un procédé séquentiel en un seul pot monocatalytique a été développé pour synthétiser des alcools primaires dont la chaîne carbonée a été allongée d'une unité à partir des aldéhydes correspondants (Tableau 5).<sup>83</sup> Les alcools primaires désirés ont été isolés avec des rendements légèrement inférieurs à ceux obtenus étape par étape.

**Tableau 5.** Tandem monocatalytique de méthylénation-hydroboration-oxydation

$$\text{R-CHO} \xrightarrow[\text{THF, 25 } ^\circ\text{C}]{\begin{array}{l} \text{i- RhCl(PPh}_3)_3 \text{ (5 mol\%), } i\text{-PrOH (1.1 \text{ \text{equiv.})} \\ \text{PPh}_3 \text{ (1.1 \text{ \text{equiv.})}, \text{ TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \text{ \text{equiv.})} \\ \text{ii- Cat\text{\'e}cholborane (2 \text{ \text{equiv.})} \\ \text{iii-NaOH, H}_2\text{O}_2 \end{array}} \text{R-CH}_2\text{OH}$$

Entrée	Substrat	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>
1			72(54)
2			61(71)
3			70(74)
4			65(66)

a) Rendements isolés. Entre parenthèses, rendements étape par étape

<sup>77</sup> a) Haszeldine, R. N.; Parish, R. V.; Parry, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, P13-P14. b) Ohta, T.; Kamiya, M.; Kusui, K.; Michibata, T.; Nobutomo, M.; Furukawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6963-6966. c) Nielsen, L.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13145-13151.

<sup>78</sup> a) Tanaka, M.; Imai, M.; Yamamoto, Y.; Tanaka, K.; Shimowatari, M.; Nagumo, S.; Kawahara, N.; Suemune, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1365-1367. b) Imai, M.; Tanaka, M.; Tanaka, K.; Yamamoto, Y.; Imai-Ogata, N.; Shimowatari, M.; Nagumo, S.; Kawahara, N.; Suemune, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1144-1150.

<sup>79</sup> a) Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3133-3142. b) Brown, C. K.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2753-2767. c) Zapirtan, V. I.; Mojet, B. L.; van Ommen, J. G.; Spitzer, J.; Lefferts, L. *Catal. Lett.* **2005**, 101, 43-47.

<sup>80</sup> Lebel, H.; Ladjel, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10159-10161.

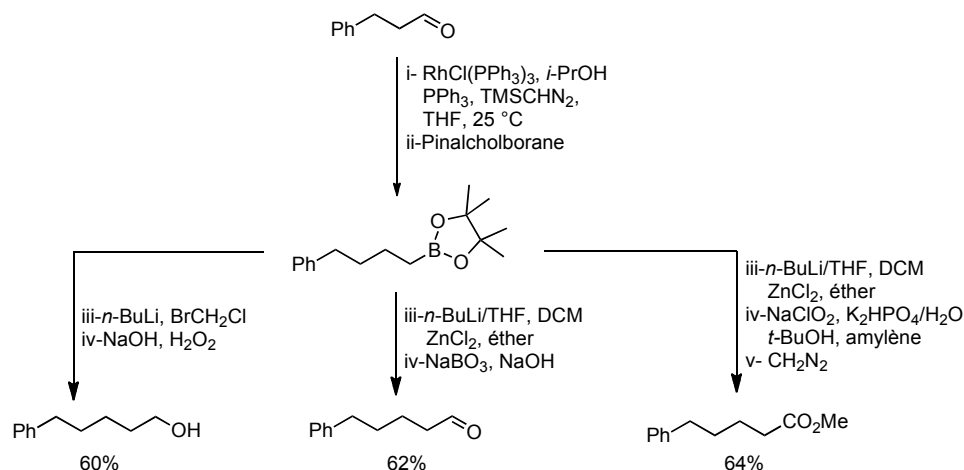
<sup>81</sup> Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5249-5255.

<sup>82</sup> Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482-3485.

<sup>83</sup> Lebel, H.; Ladjel, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5198-5205.

Il est intéressant de noter qu'un traitement de l'organoborane par l'anion du dichlorométhane ( $\text{LiCH}_2\text{Cl}$ ),<sup>84</sup> généré par un échange halogène-métal à partir du bromochlorométhane, permet d'allonger la chaîne carbonée d'une unité supplémentaire.<sup>85</sup> Ainsi le tandem monocatalytique a pu être prolongé d'une séquence d'homologation afin de former des alcools, esters ou aldéhydes dont la chaîne carbonée a été allongée de deux unités à partir de l'aldéhyde de départ correspondant (Schéma 9).

**Schéma 9.** Tandems séquentiels d'homologation du cinnamaldéhyde



Outre la possibilité d'homologation réductrice ou oxydative des dérivés organoborés, une autre utilisation intéressante de ces réactifs est leur implication dans les réactions de couplage de Suzuki,<sup>86</sup> permettant d'allonger encore davantage la chaîne carbonée par formation d'un lien carbone-carbone.

<sup>84</sup> Chen, A.; Ren, L.; Crudden, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9704-9710.

<sup>85</sup> Pour d'autres exemples de réactions d'homologation sur les esters boroniques, voir : a) Brown, H. C. In *Organic Syntheses via Boranes*; John Wiley & Sons: London, 1975. b) Brown, H. C.; Singh, S. M.; Rangaishenvi, M. V. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3150-3155. c) Matteson, D. S.; Sadhu, K. M.; Peterson, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810-819. d) Brown, H. C.; Joshi, N. N.; Pyun, C.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1754-1758. e) Rangaishenvi, M. V.; Singaram, B.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3286-3294. f) Brown, H. C.; Phadke, A. S.; Bhat, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7845-7848. g) Matteson, D. S.; Singh, R. P.; Schafman, B.; Yang, J.-J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4466-4469.

<sup>86</sup> Pour des références sur les réactions de couplage de Suzuki, voir : a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867. b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437-3440. c) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422. d) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. e) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168. f) Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470. g) Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.

d) Tandem multicatalytique méthylation – hydroboration -couplage de Suzuki

Dans la continuité de ses travaux de doctorat, Chehla Ladjel a développé un procédé en un seul pot multicatalytique de réactions séquentielles de méthylation, hydroboration et couplage de Suzuki.<sup>87</sup> Le tandem repose sur la compatibilité des catalyseurs et des réactifs vis-à-vis des sous-produits issus de la réaction de méthylation. Comme vu précédemment, la méthylation peut être catalysée par un complexe de rhodium mais également par des complexes de cuivre. Les réactions de couplages ont été réalisées avec des dérivés bromés ou iodés aromatiques ou vinyliques en particulier sur l'alcène dérivé de l'aldéhyde de Garner (Tableau 6).

**Tableau 6.** Tandem multicatalytique méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki

i- Catalyseur (2.5-5 mol%), *i*-PrOH (1.1 équiv.), PPh<sub>3</sub> (1.1 équiv.), TMSCHN<sub>2</sub> (1.4 équiv.), THF, 25 °C  
 ii-9-BBN (2 équiv.), Toluène, 80 °C  
 iii-Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), R-X (2 équiv.), Bu<sub>4</sub>NI (25 mol%), NaOH, 100 °C

Entrée	R-X	Catalyseur de la méthylation Rdt(%)	
		RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5 mol%)	CuCl (5 mol%)
1	Ph-I	69	76
2	<i>m</i> -MeOPh-I	75	81
3	<i>m</i> -MeOPh-Br	79	75
4	<i>p</i> -Me <sub>2</sub> NPh-Br	73	79
5		62	68
6	Mel	65	64

a) Rendements isolés.

La séquence d'hydroboration a été réalisée avec le 9-BBN, lequel donne des organoboranes plus réactif dans le couplage de Suzuki que les alkylboronates obtenus à partir du catécholborane. Les dérivés aromatiques iodés et bromés, ainsi que l'iodométhane ont été couplés avec de bons rendements allant de 62 à 81%. Il est important de noter que le procédé a nécessité un mélange de solvants THF/toluène pour

<sup>87</sup> Lebel, H.; Ladjel, C.; Brethous, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13321-13326.

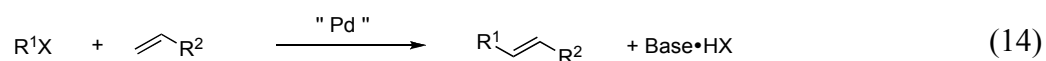
la réaction d'hydroboration. Les meilleurs résultats ont été obtenus quand la réaction de méthylation est catalysée par le chlorure de cuivre.

Dans le but d'élargir encore les possibilités d'utiliser la réaction de méthylation développée au sein du groupe Lebel dans des tandems avec des réactions de couplage, nous nous sommes intéressés à la réaction de couplage de Heck qui permet de former des liaisons C-C à partir de dérivés halogénés et d'alcènes terminaux, tels que les styrènes. Notre but était d'obtenir ainsi des alcènes disubstitués à partir d'aldéhydes correspondants et de dérivés halogénés.

### I.3. Les réactions de couplage de Heck

#### I.3.1. Introduction

Au début des années 1970, Mizoroki<sup>88</sup> et Heck<sup>89</sup> ont rapporté de façon indépendante les premières réactions de couplage d'iodures d'aryles avec différents alcènes, catalysées par des complexes de palladium (Équation 14). Ces travaux faisaient suite à la découverte de l'addition oxydante de l'iodobenzène sur le palladium tétrakis(triphényl)phosphine par Fitton<sup>90</sup> en 1968 et aux premiers travaux de couplage sur les alcènes effectués par Fujiwara<sup>91</sup> et Heck.<sup>92</sup>



La formation d'un lien carbone-carbone à partir de deux carbones  $sp^2$ , communément appelée réaction de Mizoroki-Heck ou réaction de Heck, est ainsi devenue l'une des

<sup>88</sup> Mizoroki, T. ; Mori, K. ; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

<sup>89</sup> a) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322. b) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133-1136. c) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083-1090.

<sup>90</sup> Fitton, P. ; Johnson, M. P. ; McKeon, J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 6-7.

<sup>91</sup> Moritani, I. ; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1119-1122.

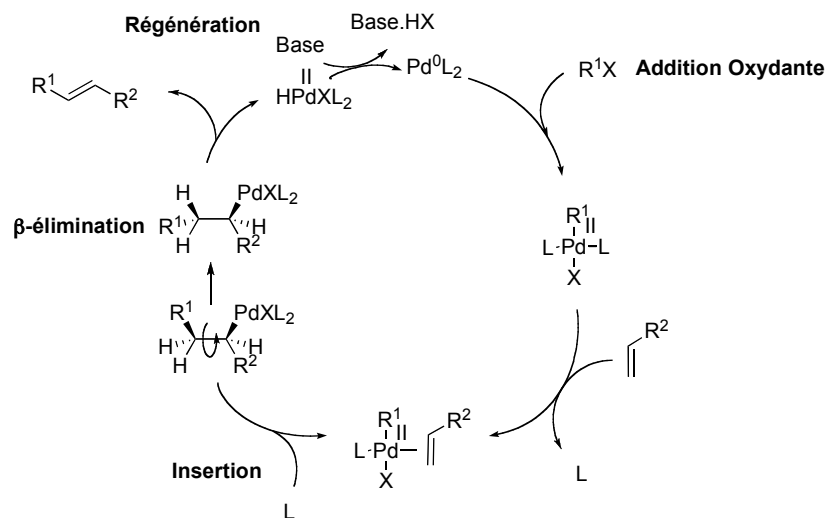
<sup>92</sup> Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5546.

réactions les plus étudiées et les plus utilisées en chimie organique.<sup>93</sup> Elle permet la synthèse de styrènes et de diènes à partir d'alcènes (aryles ou vinyles) et de composés aromatiques substitués par un groupement partant X, selon l'ordre de réactivité suivant,  $\text{Cl} < \text{Br} \sim \text{OTf} < \text{I} < \text{N}_2\text{BF}_4$ , etc.

### I.3.2. Mécanisme

Le mécanisme de la réaction est présenté de manière générale comme dans le Schéma 10.

**Schéma 10.** Mécanisme du couplage de Heck



Une espèce palladium(0) à 14 électrons est oxydée en espèce de palladium(II) par addition oxydante sur un dérivé halogéné. Le départ d'un ligand permet de générer un

<sup>93</sup> Pour des revues choisies sur les couplage de Heck, voir : a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-151. b) Heck, R. F. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. Fleming, I., Eds.; Oxford : 1991 ; Vol 4. c) Diederich, F.; Stang, P. J. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH, 1998. d) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066. e) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449-7476. f) Link, J. T., in *Organic Reactions*, vol. 60 ; Overman, L. Ed. ; Wiley, New York, **2002**, p1133-1178. g) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489. h) Tsuji, J. In *Palladium Reagents and Catalysts-New Perspectives For the 21st Century*; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, 2004. 105-171. i) Beller, M.; Zapf, A.; Riermeier, T. H. In *Transition Metals for Organic Synthesis*; 2nd ed.; Beller, M., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. : Weinheim, 2004; Vol. 1, p 271-306. j) Larhed, M. ; Hallberg, A. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* ; Negishi, E., Ed. ; Wiley-Interscience, 2002.

site libre pour la coordination d'une double liaison sur le palladium(II). L'alcène s'insère ensuite dans le lien Pd-R<sup>1</sup> de façon *cis*, *via* un état de transition à quatre centres. Après rotation interne, une élimination-β de l'intermédiaire permet de générer l'oléfine désirée et le complexe de palladium HPdXL<sub>2</sub>(II). Le complexe de Pd(0) est régénéré par élimination réductrice de HX en présence d'une base.

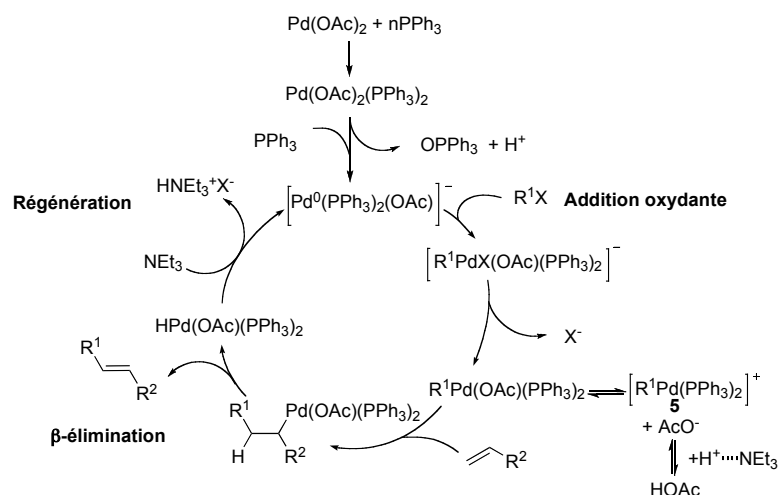
De manière générale, les dérivés iodés sont plus réactifs vis-à-vis de l'addition oxydante et sont donc généralement plus utilisés. Les dérivés bromés, moins onéreux et plus accessibles, tendent à se populariser ; tandis que les dérivés chlorés, bien que peu chers, sont plus difficiles à coupler du fait de la liaison plus forte C-Cl, bien qu'il y ait eu des avancées récentes importantes dans ce domaine.<sup>94,95</sup> De nombreuses études mécanistiques ont été réalisées sur la réaction de couplage de Heck, démontrant que le mécanisme du schéma 10 est la manière la plus simplifiée de la décrire, et qu'il existe de nombreux paramètres qui peuvent le rendre plus complexe. En effet, des études théoriques menées par Amatore et Jutand sur les systèmes catalytiques de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de PPh<sub>3</sub>, permettent de postuler que l'espèce active serait en réalité une espèce anionique de type [Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OAc)]<sup>-</sup>.<sup>96</sup> La présence d'acétate dans le complexe de palladium avait également été postulée par Spencer.<sup>97</sup> Ils pensent également, que l'addition oxydante de R<sup>1</sup>X donne une espèce intermédiaire anionique pentacoordinée, qui se transforme en espèce neutre *trans*-R<sup>1</sup>Pd(OAc)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> par départ de l'halogénure (Schéma 11).

<sup>94</sup> Pour des références sur le couplage de Heck des dérivés chlorés, voir : a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989-7000. b) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295-4298. c) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211. d) Loska, R.; Volla, C. M. R.; Vogel, P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2859-2864.

<sup>95</sup> Les énergies de dissociation des liens Ar-Cl, Ar-Br et Ar-I sont respectivement de 96, 81 et 65 kcal/mol. Grushin, V. V. ; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047-1062.

<sup>96</sup> Pour des références sur les travaux de Christian Amatore et Annie Jutand sur les réactions de couplage de Heck, voir : a) Amatore, C. ; Azzabi, M. ; Jutand, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375-8384. b) Amatore, C.; Jutand, A.; Mbarki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013. c) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; Mbarki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818-1826. d) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; Mbarki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 5605-5614. e) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254-278. f) Amatore, C.; Fuxa, A.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1474-1482. g) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321. h) Alami, M.; Amatore, C.; Bensalem, S.; Choukchou-Brahim, A.; Jutand, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2675-2681. i) Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A. *Organometallics* **2001**, *20*, 3241-3249. j) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; Medjour, Y. *Organometallics* **2002**, *21*, 4540-4545. k) Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643*, 416-423. l) Jutand, A. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 565-576. m) Kozuch, S.; Amatore, C.; Jutand, A.; Shaik, S. *Organometallics* **2005**, *24*, 2319-2330.

<sup>97</sup> Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 115-120.

**Schéma 11.** Mécanisme postulé par Amatore et Jutand<sup>96c</sup>

Étant donné la variété des groupements partants X et des divers systèmes catalytiques utilisés, le mécanisme de cette réaction ne peut se résoudre à un simple diagramme et tout porte à croire que les intermédiaires générés au cours de cette réaction dépendent directement des conditions réactionnelles (catalyseurs, substrats, additifs,...). Il est important de souligner, que bien qu'elles donnent une indication sur la complexité du mécanisme, ces études théoriques sont souvent menées dans des conditions 'non réelles', c'est-à-dire sur des espèces isolées et ne reflètent généralement pas les cas de laboratoire. Dans certains cas, un mécanisme de Pd(II)/Pd(IV) a également été postulé, notamment pour les dérivés de palladacycles.<sup>98</sup>

### I.3.2. Une myriade de conditions réactionnelles

L'engouement pour cette réaction de couplage a mené au développement de toutes sortes de conditions réactionnelles, impliquant divers catalyseurs de palladium, ligands, bases, solvants... Les différents chapitres de livres et revues sur les couplages de Heck soulignent qu'il n'y a pas de conditions réactionnelles optimales, et que de façon générale les combinaisons de réactifs choisies s'apparentent à des *cocktails*. À

<sup>98</sup> a) Shaw, B. L. *New. J. Chem.* **1998**, 22, 77-79. b) Shaw, B. L., Perera, S. D., Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1361-1362. c) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427-436.

chaque cas, correspond un type de condition, et il est souvent difficile de faire un choix et de prédire leur efficacité.<sup>99</sup>

*a) Les complexes de palladium.*

Le palladium est le métal de choix pour la réaction de couplage de Heck. Outre l'utilisation de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  et de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , l'espèce de palladium (0) peut être générée à partir de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ ... Des complexes de palladium sur réactifs supportés ont également été développés, notamment pour des applications industrielles, permettant de purifier plus facilement le produit désiré et d'éliminer toute trace de palladium résiduel.<sup>100</sup> Toutefois, d'autres métaux, comme le cuivre,<sup>101</sup> le rhodium,<sup>102</sup> le nickel<sup>101b</sup> et plus récemment le fer<sup>94d</sup> ont pu être employés comme catalyseurs pour cette réaction de couplage.

*b) Les ligands.*

Les complexes de palladium (II) sont généralement associés à l'utilisation de ligands phosphines, permettant de former *in situ* l'espèce  $\text{Pd}(0)$ . Parmi ces phosphines, notons  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{P}(o\text{-tol})_3$ ,  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ ,  $\text{PCy}_3$ , BINAP et dppe. En 1999, le groupe d'Hartwig a publié une étude sur le criblage de catalyseurs pour les réactions de couplage, basée sur la fluorescence.<sup>103</sup> La méthode met en jeu l'utilisation d'un substrat contenant une fonctionnalité fluorophore et un autre attaché à un support solide. Le succès du couplage

---

<sup>99</sup> Ainsi pour Link, J. T. et Overman L. E. 'it is apparent in the examples highlighted (...) that no single catalyst recipe has emerged as optimal', voir : référence 95c, p 262. ; Bräse, S. et de Meijere, A. notent 'the diverse and sometimes mysterious compositions of applicable catalysts 'cocktails'', voir : référence 95c, p 99 ; Enfin Fu a fait remarquer qu'aucun catalyseur n'était largement applicable, voir référence 96a.

<sup>100</sup> Pour des références choisies sur les catalyseurs de palladium hétérogènes, voir : a) Beller, M. ; Kuhlein, K. Synlett, **1995**, 441-442. b) Reetz, M. T. ; Breibauer, R. ; Wanninger, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4499-4502. c) Tonks, L. ; Anson, M. S. ; Hellgardt, K. ; Mirza, A. R. ; Thompson, D. F. ; Williams, J. M. *J. Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4319-4322. d) Mehnert, C. P. ; Weaver, D. W. ; Ying, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12289-12296. e) Choudary, B. M. ; Madhi, S. ; Chowdari, N. S. ; Kantam, M. L. ; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14127-14136.

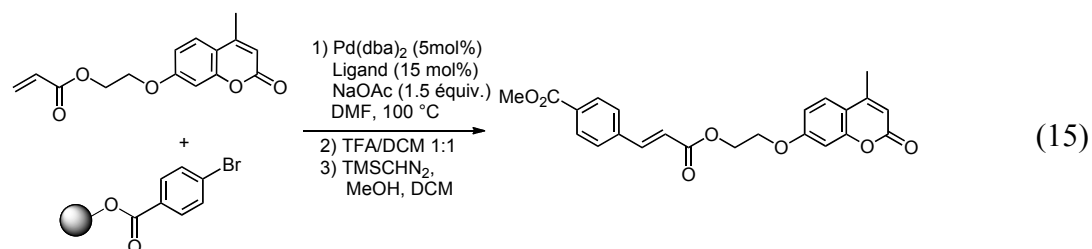
<sup>101</sup> a) Iyer, S. ; Thakur, V. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 157, 275-278. b) Li, J. H. ; Wang, D. P. ; Xie, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4941-4944.

<sup>102</sup> Iyer, S. ; Ramesh, C. ; Sarkar, A. ; Wadgaonkar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8113-8116.

<sup>103</sup> Shaughnessy, K. H. ; Kim, P. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2123-2132.

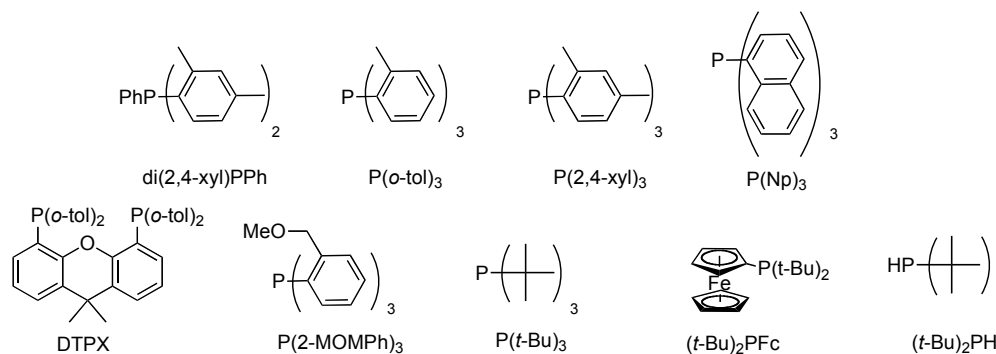


est visualisé par la fluorescence du produit résultant, qui peut être isolé par simple centrifugation ou filtration. Cette méthode a été appliquée à la réaction de couplage de Heck où un acrylate fonctionnalisé avec la coumarine, un fragment fluorophore, réagit avec un halogénure d'aryle attaché à une résine de polystyrène (Équation 15). La corrélation entre l'efficacité du couplage et l'intensité de la fluorescence a été corroborée par des analyses GC, donnant la possibilité aux auteurs de se fier aux analyses visuelles.



Cette méthode de criblage a permis de passer rapidement en revue un grand nombre de ligands phosphines, permettant de sélectionner ceux qui donnaient les mesures de fluorescence les plus élevées. Les réactions les plus prometteuses étaient ensuite analysées plus méticuleusement par analyse GC. Des 45 ligands criblés, une dizaine a montré des résultats de bons à très bons (Figure 3) et deux sont largement sortis du lot de par leur habilité à former des catalyseurs efficaces avec le palladium. Ainsi, les phosphines encombrées et riches en électrons di(*tert*-butylphosphino)ferrocene et tri(*tert*-butyl)phosphine ( $P(t\text{-Bu})_3$ ) se sont montrées très actives aussi bien pour le couplage de dérivés bromés que chlorés (Figure 3). En 2000, Hartwig a rapporté une amélioration de cette méthode, lui permettant d'identifier des catalyseurs efficaces pour les réactions de Heck à température ambiante.<sup>104</sup>

<sup>104</sup> Stambuli, J. P.; Stauffer, S. R.; Shaughnessy, K. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2677-2678.

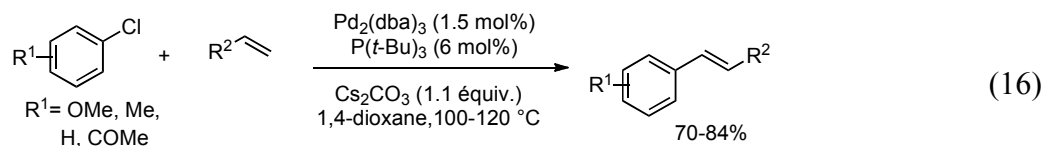


**Figure 3.** Ligands sélectionnés par fluorescence

Les ligands phosphines riches en électrons sont intéressants pour favoriser l'étape d'addition oxydante du palladium sur le dérivé halogéné, qui est généralement l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de couplage. En effet, ils permettent de rendre l'espèce palladium plus nucléophile et plus réactive vis-à-vis des dérivés halogénés.

De nombreux groupes ont effectivement montré que la combinaison de phosphines encombrées et riches en électrons avec des sources de palladium générant des espèces très actives pour les réactions de couplages.<sup>105</sup> Nishiyama avait déjà montré en 1998 qu'un mélange de  $P(t\text{-Bu})_3$  et de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  avait une activité très importante dans les réactions d'amination.<sup>106</sup> Fu a ensuite rapporté que l'utilisation de  $P(t\text{-Bu})_3$  était également très efficace pour catalyser les réactions de couplage de Suzuki<sup>107</sup> et de Stille.<sup>108</sup>

En 1999, Fu publiait l'utilisation de la tri(*tert*-butyl)phosphine dans les conditions de la réaction de Heck pour le couplage de chlorures d'aryle (Équation 16).<sup>109</sup>



<sup>105</sup> Pour une revue sur les espèces de palladium combinées à un ligand monodentate : Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366-374.

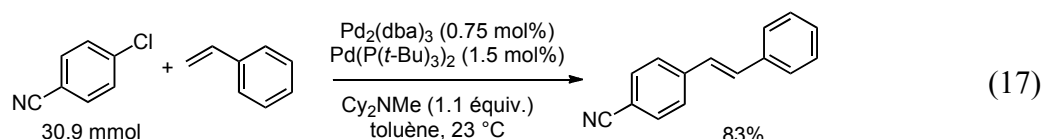
<sup>106</sup> Yamamoto, T.; Nishiyama, M.; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367-2370.

<sup>107</sup> Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387-3388.

<sup>108</sup> Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2411-2413.

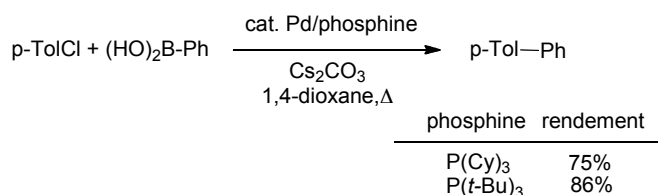
<sup>109</sup> Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10-11.

Les conditions de couplage, utilisant le  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  et  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$  dans le 1,4-dioxane, ont ensuite été améliorées et appliquées à un plus grand nombre d'halogénures d'aryle (chlorés et bromés), ceci même à température ambiante (Équation 17).<sup>110</sup> Le solvant optimal est le 1,4-dioxane, mais l'utilisation du toluène et du THF donne également de bons résultats. S'inspirant des résultats encourageants du groupe de Buchwald,<sup>111</sup> Fu a remplacé la base  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  par une amine tertiaire encombrée  $\text{Cy}_2\text{NMe}$ , lui permettant une meilleure efficacité. Il s'est avéré que cette dernière permettait une meilleure régénération du complexe de palladium (0) dans le cycle catalytique.<sup>112</sup>



Par ailleurs, il est important de noter qu'on ne peut pas faire une simple corrélation entre les combinaisons palladium/ligands efficaces pour les réactions de couplage classiques et celles efficaces pour les conditions de Heck. En effet, Fu a montré que les ligands  $\text{P}(\text{Cy})_3$  et  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ , optimums pour les réactions de Suzuki (Schéma 12) réagissaient différemment dans le couplage de Heck (Schéma 13).<sup>112</sup>

### Schéma 12 Couplage de Suzuki rapporté par Fu



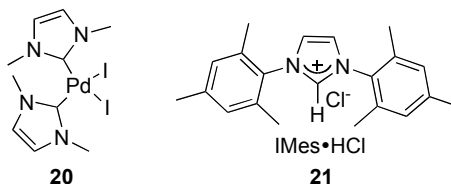
<sup>110</sup> a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989-7000. b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 63-69.

<sup>111</sup> Gurtler, C.; Buchwald, S. L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3107-3112.

<sup>112</sup> Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13178-13179.



Il est important de souligner que le coût élevé des phosphines encombrées tertiaires et leur instabilité à l'air et à l'humidité ont mené à la mise au point d'autres ligands plus stables. Les carbènes *N*-hétérocycliques ont ainsi permis d'apporter une alternative à l'utilisation des phosphines.<sup>114</sup> Ils sont de meilleurs ligands  $\sigma$ -donneurs et facilitent ainsi l'étape d'addition oxydante des dérivés halogénés sur le palladium (Figure 4).

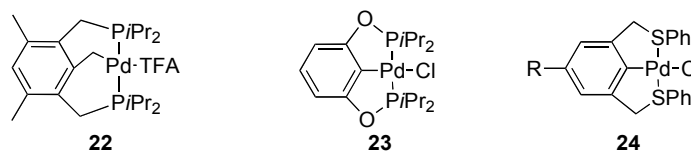


**Figure 4.** Ligands et complexes de palladium *N*-Hétérocycliques

D'autres ligands de type tridentate P-C-P (**22**) (Figure 5) ont également été développés, notamment par le groupe de Milstein.<sup>115a-d</sup> Ils ont la particularité d'être stables à l'oxygène et à l'humidité mais également de résister à des températures élevées (140 °C). Des variantes de ces ligands, tels que des systèmes bisphosphinite (**23**) et bis(thioether) (**24**) ont également été utilisées dans des réactions de couplage de Heck.<sup>115e-h</sup>

<sup>114</sup> Pour des références sur les carbènes *N*-hétérocycliques et leur utilisation dans les réactions de Heck, voir : a) Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Kocher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2371-2374. b) Herrmann, W. A.; Kocher, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2163-2187. c) Herrmann, W. A.; Reisinger, C.-P.; Spiegler, M. J. *Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93-96. d) Weskamp, T.; Bohm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 12-22. e) Jafarpour, L.; Nolan, S. P. *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, 46, 181-222. f) Herrmann, W. A.; Weskamp, T.; Bohm, V. P. W. *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, 48, 1-69. g) Frey, G. D.; Schutz, J.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A. *Organometallics* **2005**, 24, 4416-4426. h) Taige, M. A.; Zeller, A.; Ahrens, S.; Goutal, S.; Herdtweck, E.; Strassner, T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1519-1529. i) Marion, N.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1440-1449.

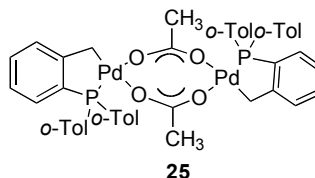
<sup>115</sup> Pour des références sur les ligands tridentates utilisés dans les couplage de Heck, voir : a) Ohff, M.; Ohff, A.; vanderBoom, M. E.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11687-11688. b) Kiewel, K.; Liu, Y. S.; Bergbreiter, D. E.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8945-8948. c) Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Liu, Y. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9531-9538. d) Morales-Morales, D.; Redon, R.; Yung, C.; Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1619-1620. e) Morales-Morales, D.; Grause, C.; Kasaoka, K.; Redon, R.; Cramer, R. E.; Jensen, C. M. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 300, 958-963. f) Eberhard, M. R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2125-2128. g) Hirano, Y.; Saiki, Y.; Taji, H.; Matsukawa, S.; Yamamoto, Y. *Heterocycles* **2008**, 76, 1585-1592. h) Schuster, E. M.; Botoshansky, M.; Gandelman, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4555-4558.



**Figure 5.** Ligands tridentates

*c) Les pré-catalyseurs.*

Dans le but de développer des catalyseurs toujours plus actifs et utilisables à grande échelle, les palladacycles, des complexes de palladium cyclométallés, se sont révélés d'excellents pré-catalyseurs pour la réaction de Heck.<sup>116</sup> Le groupe de Herrmann a contribué à leur développement, notamment en synthétisant le phospha-palladacycle **25**, à partir du  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  et de  $\text{P}(\text{o-tol})_3$  (Figure 6).<sup>116a-c</sup>



**Figure 6.** Phospha-palladacycle de Herrmann

*d) Les conditions réactionnelles.*

D'autres éléments interviennent dans les conditions réactionnelles. Ainsi, les bases les plus couramment utilisés sont les amines tertiaires ( $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Cy}_2\text{NMe}$ ), les carbonates ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) ou les acétates ( $\text{KOAc}$ ,...). De plus, les couplages de Heck nécessitent l'utilisation de solvants polaires et coordinants tels que MeCN, NMP,

<sup>116</sup> Pour des références sur l'utilisation des palladacycles dans les couplages de Heck, voir : a) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Ofele, K.; Reisinger, C. P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1844-1848. b) Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Ofele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848-1849. c) Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1361-1362. d) Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Scully, P. N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9793-9796. e) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23-41. f) Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1823-1826. g) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917-1927. h) Alonso, D. A.; Botella, L.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 172-183. i) Alonso, D. A.; Botella, L.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *Synthesis* **2004**, 1713-1718. j) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055-4082.

DMSO, DMF, ce dernier étant le solvant le plus couramment utilisé. Les réactions sont généralement réalisées au reflux de ces solvants. Dans certains cas, l'ajout de certains additifs a permis d'améliorer l'efficacité de la réaction. Ainsi, des sels d'argent ( $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{AgNO}_3$ ...) ou de thallium ( $\text{Tl}_2\text{CO}_3$ ) permettent d'accélérer la vitesse de la réaction, et surtout de minimiser l'isomérisation de la double liaison formée, notamment dans les couplages intramoléculaires.<sup>117</sup> Des agents de transfert de phases, comme les chlorures ou bromures de tétrabutylammonium, permettent également d'accroître la vitesse de la réaction et de diminuer la température du milieu réactionnel. Ces conditions ont été rapportées par Jeffery.<sup>118</sup> D'un point de vue mécanistique, les halogénures d'ammonium stabiliseraient les espèces catalytiques et favoriseraient la régénération du catalyseur.

#### I.4. Objectif de recherche

Les développements de la réaction de méthylation catalysée par des complexes de rhodium, d'iridium ou de cuivre, réalisés au sein du groupe, ont permis d'apporter une alternative intéressante à l'utilisation de la réaction de Wittig. Ainsi, les conditions de réactions neutres permettent la synthèse de plusieurs oléfines terminales avec une bonne tolérance fonctionnelle, une bonne chimiosélectivité et une rétention de l'intégrité des centres stéréogéniques.

Dans le but de diversifier les produits obtenus à partir de la réaction de méthylation catalysée par le rhodium ou le cuivre, nous avons choisi de mettre à profit la puissance de la réaction de couplage de Heck pour former des alcènes substitués. Nous nous sommes concentrés sur la synthèse de divers stilbènes substitués pour mettre au point une méthode multicatalytique de réactions séquentielles en un seul pot, permettant de combiner une réaction de méthylation à un couplage de Heck. Cette méthode

---

<sup>117</sup> Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1481-1486.

<sup>118</sup> a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287-1289. b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667-2670. c) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3051-3054. d) Jeffery, T.; Galland, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4103-4106.

permettrait d'avoir accès à des oléfines à partir de dérivés carbonylés, sans isoler les intermédiaires. Nous avons choisi de privilégier l'utilisation de dérivés bromés, moins onéreux que les dérivés iodés et ayant une meilleure réactivité que leurs analogues chlorés. Compte tenu de la large gamme de conditions réactionnelles existantes pour les réactions de couplage de Heck, et dans le but de respecter le concept d'économie d'atomes, notre choix s'est porté sur l'utilisation de catalyseurs et de ligands facilement accessibles. La comptabilité de ceux-ci avec les réactifs de la réaction de méthylénation sera d'abord étudiée afin de déterminer les partenaires idéaux pour un procédé en un seul pot. L'application d'un tel procédé à la synthèse de divers stilbènes présentant un intérêt thérapeutique et d'indanes substitués sera ensuite présentée.



## Chapitre 2

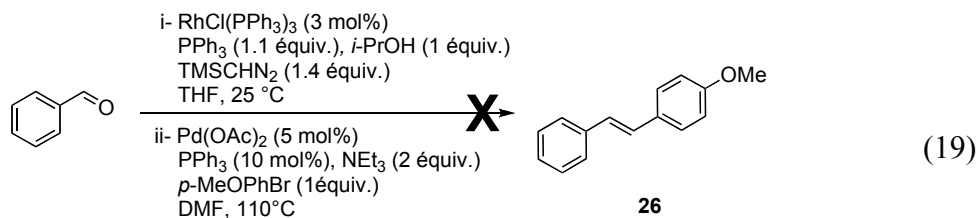
### *Nouveau procédé multicatalytique de réaction de méthylénation-couplage de Heck en un seul pot*

Comme nous l'avons vu précédemment, l'objectif de ce premier projet était de mettre au point un système multicatalytique permettant de combiner successivement les réactions de méthylénation et de couplage de Heck dans un seul ballon, sans isoler l'oléfine terminale intermédiaire. La difficulté de ce travail était de trouver des conditions réactionnelles adéquates pour les deux transformations. En effet, prises séparément, ces réactions sont connues pour être efficaces; *mais qu'en est-il lorsque elles sont réalisées l'une après l'autre dans le même milieu réactionnel?* La compatibilité des réactifs entrant en jeu dans la réaction de méthylénation avec ceux nécessaires au couplage de Heck sera d'abord discutée; puis l'application de la méthode développée à la synthèse de petites molécules sera présentée. Il est important de noter que les premières études réalisées utilisaient les conditions développées par Valérie Paquet avec la catalyseur de Wilkinson, puisque la méthylénation catalysée par des complexes de cuivre n'avait pas encore été mise au point.

#### **II.1. Études préliminaires sur un tandem séquentiel méthylénation-couplage de Heck**

##### **II.1.1. Premier essai utilisant des conditions « classiques » de couplage de Heck**

L'un des premiers essais fut de tester des conditions réactionnelles couramment utilisées pour le couplage de Heck,<sup>89b</sup> soit l'utilisation de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  et de  $\text{PPh}_3$  dans le DMF à 110°C sur le styrène. Cet alcène est obtenu après achèvement de la réaction de méthylénation sur le benzaldéhyde, catalysée par le complexe de rhodium  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  et réalisée dans le THF à température ambiante (Équation 19) .



Ainsi, après formation du styrène suivie par CCM, le diméthylformamide et le dérivé bromé sont ajoutés dans le milieu réactionnel, suivis du catalyseur de palladium et de la triphénylphosphine. Le milieu est ensuite chauffé à 110 °C. Malheureusement, ce premier test fut décevant, puisque aucune trace de produit de couplage **26** n'a pu être détectée par analyse GC-MS et seul le styrène issu de la réaction de méthylation a pu être observé.

### II.1.2. Recherche de conditions réactionnelles efficaces pour le couplage de Heck

Nous avons ensuite vérifié que les conditions réactionnelles choisies pour réaliser le couplage de Heck étaient efficaces pour la synthèse de stilbènes (Tableau 8, entrée 1). En effet, comme nous l'avons souligné dans le chapitre d'introduction, il n'y a pas de condition « universelle » pour ce type de réaction. Il existe autant de conditions que de réactions et aucun catalyseur ne peut être utilisé de façon systématique.

Le tableau 7 présente un aperçu des différents catalyseurs, ligands et bases préalablement passés en revue dans la réaction de couplage entre un styrène et un dérivé bromé. Le but étant évidemment de trouver des conditions efficaces mais également simples à mettre en œuvre, qui pourraient ensuite être utilisées dans un système en un seul pot. Nous nous sommes également intéressés à la nature du solvant, ainsi qu'à son influence sur la réaction de couplage. Notre intérêt était de pouvoir trouver des conditions réactionnelles compatibles avec l'utilisation de THF ou de 1,4-dioxane, solvants efficaces pour la réaction de la méthylation. Une attention particulière a été

portée au mélange THF/DMF qui combine les solvants usuels des deux réactions concernées.

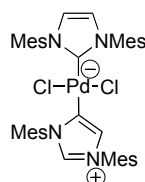
**Tableau 7.** Conditions réactionnelles de couplage de Heck sur le styrène

Pd (mol%), Ligand (mol%)  
Base (équiv.),  
Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R  
Solvant, 110 °C, 48h

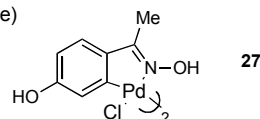
Entrée R	Pd (mol%)	Ligand (mol%)	Base (équiv.)	Solvant	Conv. (%) <sup>a</sup>
1 OMe	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	PPh <sub>3</sub> (10)	Et <sub>3</sub> N (1.2)	THF/DMF	40
2 OMe	Pd(OAc) <sub>2</sub> (2)	IMes.HCl (4)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF	47
3 OMe	Pd(OAc) <sub>2</sub> (2)	IMes.HCl (4)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	THF/DMF	-
4 OMe	IMes <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> <sup>b</sup> (2)		CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	DMAc	97
5 <sup>c</sup> OMe	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2.5)		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	THF/DMF	95
6 H	Pd(OAc) <sub>2</sub> (2)	IMes.HCl (4)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	Dioxane	10
7 H	Pd(dba) <sub>2</sub> (3.5)	P(o-tolyl) <sub>3</sub> (10)	NaOAc (2.2)	DMF	45
8 H	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> •CHCl <sub>3</sub> (1.5)	P(o-tolyl) <sub>3</sub> (3)	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (1.1)	Dioxane	17
9 H	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> •CHCl <sub>3</sub> (2.5)	P(o-tolyl) <sub>3</sub> (5)	Et <sub>3</sub> N (1.2)	THF <sup>d</sup>	46 <sup>e</sup>
10 H	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> •CHCl <sub>3</sub> (10)	PPh <sub>3</sub> (30)	Et <sub>3</sub> N (1.2)	THF <sup>d</sup>	8
11 H	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> •CHCl <sub>3</sub> (2.5)	BINAP (3)	Et <sub>3</sub> N (1.2)	THF <sup>d</sup>	6
12 H	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> •CHCl <sub>3</sub> (2.5)	P( <i>t</i> -furyl) <sub>3</sub> (10)	Et <sub>3</sub> N (1.2)	THF <sup>d</sup>	2
13 H	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2.5)		Et <sub>3</sub> N (1.2)	THF/DMF	80
14 H	Palladacycle <b>27</b> <sup>e</sup>		<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	DMA	98
15 H	Palladacycle <b>27</b> <sup>e</sup>		<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (1.5)	DMA/THF	0

a) Conversions déterminées par analyse GC-MS. c) + EtOH (10 équiv.) d) T= 70 °C. e) Rendement isolé.

b) IMes<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>



e)



Les conditions dites « classiques » de Heck se sont avérées peu efficaces pour le couplage du bromobenzène avec le styrène dans un mélange THF/DMF, avec une conversion de seulement 40% (entrée 1). L'utilisation du complexe d'acétate de palladium (II) et de IMes.HCl<sup>119</sup> donnent une conversion modérée de 47% dans le DMF et ne conduit pas au produit désiré dans le THF ou le 1,4-dioxane, autre solvant pouvant être utilisé pour la réaction de méthylation catalytique (entrées 2, 3 et 6). Le précatalyseur IMes<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, rapporté par notre groupe et celui du Pr. Charette et formé à partir du palladium et du ligand précédents,<sup>120</sup> a permis d'obtenir le stilbène désiré avec une conversion quasi-totale de 97% (entrée 5). Les complexes Pd(dba)<sub>2</sub> et Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub>, connus pour être stable à l'air, ont été testés en combinaison avec

<sup>119</sup> Yang, C. L.; Nolan, S. P. *Synlett* **2001**, 1539-1542.

<sup>120</sup> Lebel, H.; Janes, M. K.; Charette, A. B.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5046-5047.

différents ligands,<sup>121</sup> mais aucun n'a permis l'obtention de résultat intéressant (entrées 7 à 12). Les complexes  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ <sup>122</sup> et  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ <sup>123</sup> ont donné des résultats encourageants dans le mélange THF/DMA avec une conversion quasi-totale (entrées 5 et 13). Finalement, le palladacycle **27**, rapporté pour avoir une très bonne réactivité dans les réactions de couplage d'aryles sur des oléfines,<sup>124,125</sup> s'est révélé inactif lorsque la réaction de couplage était conduite dans le DMA ou dans un mélange de DMA/THF (entrées 14 et 15).

Ainsi, dans certains cas, la « cohabitation » des deux solvants n'entrave pas la formation des stilbènes désirés. Notons toutefois que la réaction est ralentie par la présence du THF et nécessite généralement 48h pour donner des conversions satisfaisantes. L'utilisation du 1,4-dioxane comme solvant réactionnel de la réaction de couplage n'a pas donné de résultat intéressant permettant d'espérer de faire les deux transformations dans le même solvant. Avec ces premières données en main, nous avons tenté une deuxième fois d'intégrer les meilleures conditions réactionnelles dans un système multicatalytique en un seul pot.

---

<sup>121</sup> Pour des références rapportant l'utilisation du  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  dans la réaction de Heck, voir : a) Shaughnessy, K. H.; Kim, P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123-2132. b) Stambuli, J. P.; Stauffer, S. R.; Shaughnessy, K. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2677-2678. c) Itami, K.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Koike, T.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12013-12014.

<sup>122</sup> Pour des références rapportant l'utilisation du  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  dans la réaction de Heck, voir : a) Akita, Y.; Noguchi, T.; Sugimoto, M.; Ohta, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1481-1485. b) Zhang, Y.; O'Connor, B.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5588-5590. c) Schkeryantz, J. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4722-4723.

<sup>123</sup> Pour des références rapportant l'utilisation du  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  dans la réaction de Heck, voir : a) Tour, J. M.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8289-8291. b) Edstrom, E. D.; Wei, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6902-6903. c) Ma, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6345-6357.

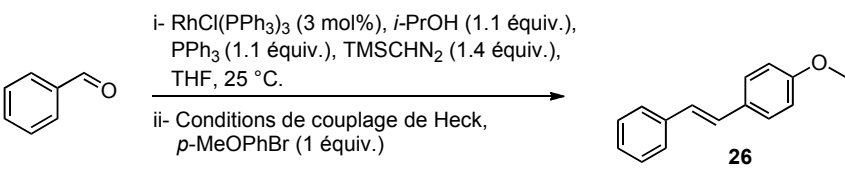
<sup>124</sup> Pour des références sur l'utilisation du palladacycle **27**, voir : a) Botella, L.; Najera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4360-4369. b) Botella, L.; Najera, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5563-5570. c) Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 172-183. d) Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1823-1826.

<sup>125</sup> L'intérêt des palladacycles réside dans leur stabilité thermique et leur résistance à l'air et à l'humidité. Ils peuvent être facilement synthétisés à partir d'oximes aromatiques dérivés de benzophénones qui sont métallés par du  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  dans du MeOH, en présence de NaOAc. Voir : Onoue, H.; Minami, K.; Nakagawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3480.

### II.1.3. Application des meilleures conditions au procédé en un seul pot

Les conditions réactionnelles les plus prometteuses, préalablement déterminées, ont été testées dans un procédé séquentiel en un seul pot. Le tableau 8 récapitule les rendements correspondants à la réaction de couplage de Heck seule et permet de les comparer aux résultats obtenus dans le procédé en tandem pour synthétiser le stilbène **26**.

**Tableau 8.** Formation du stilbène **26** : comparaison entre les conditions réactionnelles du couplage de Heck et celles du procédé en un seul pot.



i- RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (3 mol%), *i*-PrOH (1.1 équiv.), PPh<sub>3</sub> (1.1 équiv.), TMSCHN<sub>2</sub> (1.4 équiv.), THF, 25 °C.  
ii- Conditions de couplage de Heck, *p*-MeOPhBr (1 équiv.)

**26**

Entrée	Conditions de couplage de Heck	Conv. (%) <sup>a</sup> Couplage de Heck	Conv. (%) <sup>a</sup> Méthylénation/ Heck Tandem
1	IMes <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> (2 mol%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 équiv.), DMA, 120 °C	97	.. <sup>b</sup>
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2.5 mol%), Et <sub>3</sub> N (5 équiv.), DMF, 110 °C	80	.. <sup>b</sup>
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2.5 mol%), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5 équiv.), EtOH (10 équiv.), DMF, 110 °C	100	.. <sup>b</sup>

a) Conversions déterminées par analyse GC-MS. b) Présence du styrène issue de la méthylation uniquement

La réaction de couplage n'a pas fonctionné quand elle a été réalisée dans le même ballon que la réaction de méthylation et le styrène a uniquement été isolé.

Nous avons donc décidé de vérifier la compatibilité des conditions réactionnelles du couplage de Heck avec chaque réactif de la réaction de méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson ou sous-produits issus de celle-ci.

### II.1.4. Compatibilité entre les deux réactions

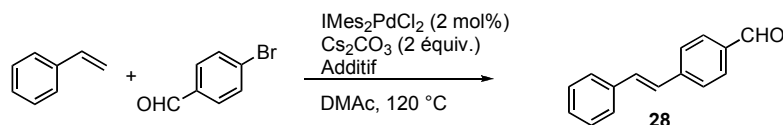
Chaque système réactionnel que nous avons préalablement déterminé comme étant efficace pour la formation de stilbènes (IMes<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) a été testé en présence de chacun des réactifs résiduels connus de la réaction de

méthylénation (Tableaux 9, 10 et 11). Ceux-ci sont le catalyseur de Wilkinson  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  à hauteur de 3 mol%, puisqu'il est régénéré au cours de la réaction, 0.1 équivalent de triphénylphosphine si on suppose que 1 équivalent sur 1.1 équivalent engagé a réagi et 1 équivalent d'oxyde de triphénylphosphine issu de l'oxydation de  $\text{PPh}_3$  au cours de la réaction de méthylation.

*a) Couplage de Heck catalysé par le complexe de  $\text{IMes}_2\text{PdCl}_2$*

Un premier essai du catalyseur  $\text{IMes}_2\text{PdCl}_2$ ,<sup>126</sup> dit 'anormal', développé en collaboration par notre groupe et celui de A. B. Charette, s'était révélé encourageant avec la formation du substrat **26** avec une conversion de 97%. Toutefois, le couplage entre le styrène et le dérivé bromé n'a pas fonctionné dans un procédé en seul pot. Le catalyseur  $\text{IMes}_2\text{PdCl}_2$  a ensuite été testé en présence de  $\text{PPh}_3$ , de  $\text{OPPh}_3$  et de complexe de rhodium (Tableau 9).

**Tableau 9.** Couplage de Heck utilisant  $\text{IMes}_2\text{PdCl}_2$  : compatibilité avec la réaction de méthylation catalysée au Rhodium



Entrée	Additif (équiv.)	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	-	97
2	$\text{OPPh}_3$ (1)	87
3	$\text{PPh}_3$ (0.1)	-
4	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (0.03)	-

a) Conversions déterminées par analyse GC-MS

Au vue de ces résultats, on peut facilement conclure que la réaction de couplage de Heck est sensible aux réactifs issus de la réaction de méthylation qui précède. En effet, la présence de triphénylphosphine et du catalyseur de Wilkinson inhibe la formation du stilbène (entrées 3 et 4). Un fait important à souligner est que l'oxyde de triphénylphosphine ( $\text{OPPh}_3$ ) permet l'obtention du produit désiré avec un rendement sensiblement inférieur à la réaction contrôle (entrée 2 vs 1). Cette compatibilité est en

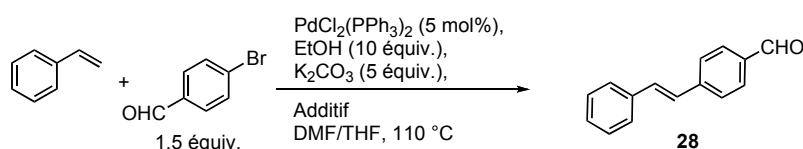
<sup>126</sup> Lebel, H.; Janes, M. K.; Charette, A. B.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5046-5047.

effet primordiale pour le reste de notre étude puisque  $\text{OPPh}_3$  est présente à hauteur de 1 équivalent après la réaction de méthylation.

*b) Couplage de Heck catalysé par le complexe de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$*

La même étude réalisée avec le catalyseur de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  montre que celui-ci semble être moins sensible que  $\text{IMes}_2\text{PdCl}_2$  à la présence du catalyseur de rhodium puisqu'une conversion quasi-totale a pu être observée par analyse GC-MS (Tableau 10, entrée 4). On peut remarquer également l'inhibition du catalyseur en présence de triphénylphosphine (entrée 2). Enfin, comme précédemment,  $\text{OPPh}_3$  ne compromet pas la formation du stilbène désiré et 96% de conversion ont pu être observés après 18 heures de réaction.

**Tableau 10.** Couplage de Heck utilisant le  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  : compatibilité avec la réaction de méthylation catalysée au rhodium



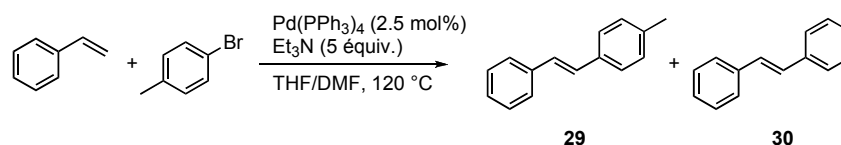
Entrée	Additif (équiv.)	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	-	100
2	$\text{PPh}_3$ (0.1)	-
3	$\text{OPPh}_3$ (1)	96
4	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (0.03)	99

a) Conversions déterminées par analyse GC-MS

*c) Couplage de Heck catalysé par le  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$*

Dans le cas du couplage du 4-bromotoluène avec le styrène en présence du tétrakis(triphénylphosphine) de palladium (0), on peut encore noter une inhibition totale de l'activité du catalyseur en présence de triphénylphosphine (Tableau 11, entrée 2). Nous avons également observé la formation d'un produit secondaire **30** en quantités relativement importantes.

**Tableau 11.** Couplage de Heck utilisant le  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  : compatibilité avec la triphénylphosphine



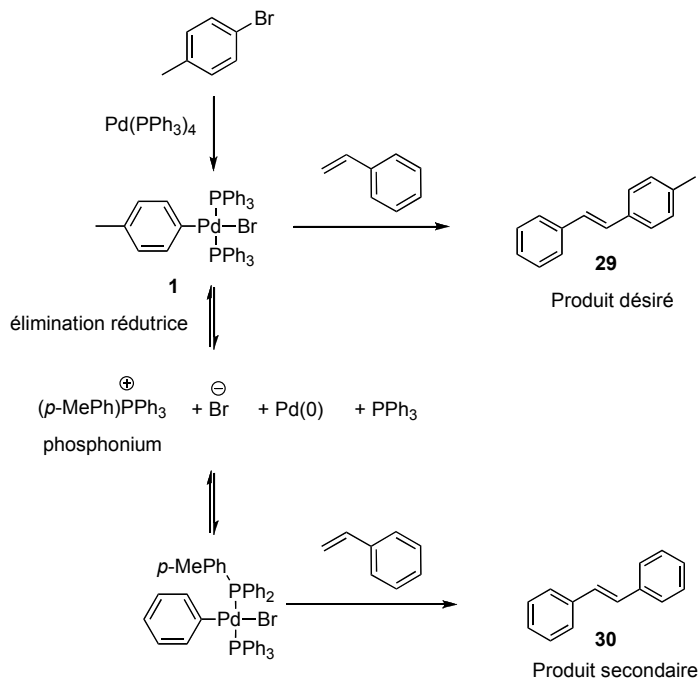
Entrée	Additif (équiv.)	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	-	80 ( <b>29</b> ) 20 ( <b>30</b> )
2	$\text{PPh}_3$ (0.1)	-

a) Conversions déterminées par analyse GC-MS

La formation du composé **30** est le résultat d'une réaction secondaire, qui a également été remarquée par d'autres groupes<sup>127</sup> dont Heck,<sup>127a,b</sup> puis dernièrement Novak dans les réactions de couplage au palladium.<sup>127h</sup> Ils suggèrent que le produit formé est le résultat du réarrangement de l'espèce  $\text{ArPdL}_2\text{X}$  formée après l'étape d'addition oxydante (Schéma 15). En effet, il y aurait un échange entre le groupement aryle lié au palladium (ici le tolyle) et celui lié au phosphore (un phényle dans notre cas). La réaction d'échange procéderait par une élimination réductrice formant un sel de phosphonium suivie d'une addition oxydante d'une liaison différente de phosphore-carbone. L'espèce résultante entre donc dans le cycle catalytique et réagit à la place de l'espèce « normale », entraînant la formation de produits non désirés. Cet échange est régulièrement observé avec des groupements aryles électrodonneurs liés au palladium. Il peut être évité en augmentant l'encombrement stérique des ligands.<sup>127a,h</sup> La diminution de la quantité de catalyseur permet également de diminuer la formation du stilbène non désiré en diminuant la quantité de phosphine présente dans le milieu.<sup>127h</sup>

<sup>127</sup> Pour l'échange aryle-aryle et la formation d'un sel de phosphonium dans les réactions de Heck, voir : a) Ziegler, C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2941-2946. b) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-151. c) Kong, K. C.; Cheng, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6313-6315. d) Segelstein, B. E.; Butler, T. W.; Chenard, B. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 12-13. e) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Ofefe, K.; Beller, M.; Fischer, H. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1995**, *103*, 133-146. f) Sakamoto, M.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **1995**, 1101-1102. g) Morita, D. K.; Stille, J. K.; Norton, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8576-8581. h) Goodson, F. E.; Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12441-12453. i) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449-7476.



**Schéma 15.** Mécanisme proposé pour l'échange aryle-aryle<sup>127i</sup>

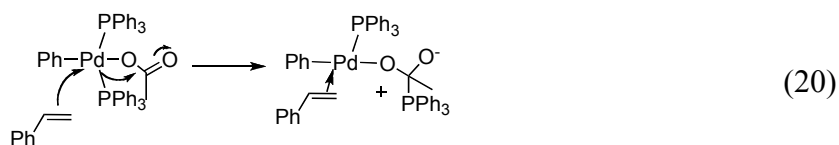
L'utilisation du catalyseur  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  dans un système en un seul pot a finalement été abandonnée. La présence de sous-produits a été jugée contraignante pour l'efficacité d'un tel système.

## II.2. Influence de la triphénylphosphine sur l'activité catalytique des métaux

### II.2.1. Influence sur les réactions de couplage de Heck

L'effet inhibiteur de la triphénylphosphine sur la réaction de couplage de Heck a pu être observé et étudié par le groupe de Amatore et Jutand.<sup>96d,e</sup> Ils ont ainsi montré que la réaction de l'espèce  $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$ , intermédiaire réactionnel de la réaction de couplage de Heck avec le styrène, est inhibée par un excès de phosphine. Ceci montre qu'un site de coordination libre est nécessaire à l'approche de l'oléfine sur le palladium. La présence de  $\text{PPh}_3$  en large quantité occupe ce site, générant une espèce  $\text{Pd}(0)$  très stable et empêchant ainsi la coordination de la double liaison et le couplage des réactifs. D'autre part, Amatore a remarqué une meilleure réactivité de l'espèce

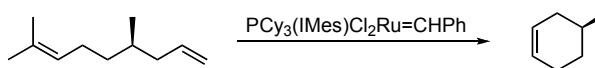
$\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$  *versus*  $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$  et en a déduit que le ligand acétate permettait d'assister la libération d'un site de coordination (Équation 20).



### II.2.2. Influence sur les réactions de métathèse

Cet effet inhibiteur de la triphénylphosphine est également connu dans les réactions de métathèse catalysées par des complexes de ruthénium.<sup>73</sup> Lors du développement de son procédé multicatalytique d'oxydation-méthylénation-métathèse, Valérie Paquet avait également étudié l'influence de la triphénylphosphine restante après l'étape de méthylénation (Tableau 12).<sup>47e</sup>

**Tableau 12.** Influence de  $\text{PPh}_3$  sur la réaction de métathèse



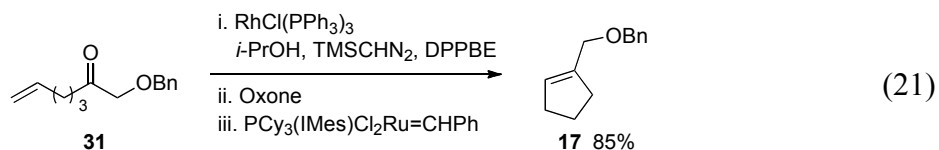
Entrée	Conditions	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	THF, 25 °C	> 98
2	THF, 25 °C, $\text{PPh}_3$	0
3	THF, 25 °C, $\text{PPh}_3 + \text{CuI}$	0
4	THF, 25 °C, $\text{OPPh}_3$	>98
5	THF, 25 °C, Oxone	>98

a) Conversions déterminées par analyse GC-MS

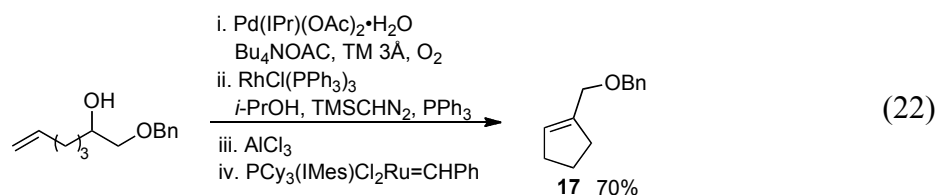
La présence de la triphénylphosphine ne permettait pas d'obtenir le produit désiré (entrée 2), même en présence de cuivre, connu pour se complexer à celle-ci (entrée 3).<sup>128</sup> En présence d'oxyde de triphénylphosphine, la réaction de métathèse conduit à la cyclisation avec une conversion quasi-totale (entrée 4). Enfin, il est important de noter que la présence d'oxone, qui pourrait être utilisé pour oxyder l'excès de triphénylphosphine, ne nuit pas à la fermeture de cycle (entrée 5). L'utilisation de

<sup>128</sup> L'effet du cuivre comme co-catalyseur sera étudié plus loin.

l'oxone dans le système multicatalytique de méthylénation-métathèse avait donc été envisagée (Équation 21). Dans ce cas-ci, la DPPBE a été utilisée en alternative à la triphénylphosphine.<sup>129</sup> Son oxydation, après l'achèvement de la réaction de méthylénation, suivie de la réaction de métathèse catalysée par le catalyseur de Nolan a permis d'obtenir le cyclopentène **17** à partir du composé **31** avec un bon rendement de 85%.



Une autre façon d'inhiber la triphénylphosphine issue de la réaction de méthylénation consistait à utiliser le trichlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ). Celui-ci a permis de rendre la triphénylphosphine inactive vis-à-vis du catalyseur de Nolan dans le procédé multicatalytique d'oxydation de sigman-méthylénation-métathèse (Équation 22). L'acide de Lewis se coordine vraisemblablement à  $\text{PPh}_3$ , l'empêchant de se lier au ruthénium.



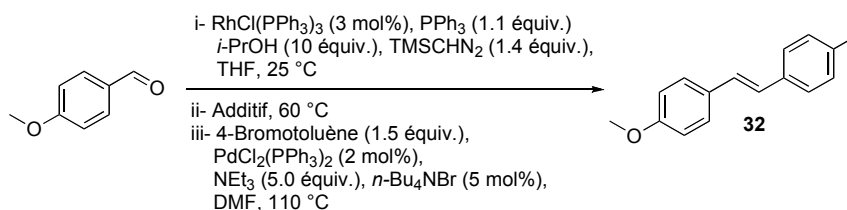
### II.2.3. Suppression de la triphénylphosphine avant la réaction de couplage de Heck

Étant donné que la présence d'oxyde de triphénylphosphine n'interfère pas avec la réaction de couplage de Heck, nous nous sommes donc intéressés aux différents moyens de désactiver la triphénylphosphine résiduelle de la réaction de méthylénation. Nous avons testé les diverses méthodes d'inhibition de la triphénylphosphine dans un

<sup>129</sup> Yoakim, C.; Guse, I.; O'Meara, J. A.; Thavonekham, B. *Synlett* **2003**, 473-476.

système en un seul pot, pour la rendre inactive vis-à-vis des conditions réactionnelles du couplage de Heck (Tableau 13). Le mode opératoire utilisé, évite toute manipulation de l'oléfine terminale intermédiaire et parachèvement de la réaction de méthylation. Ainsi, après achèvement de la réaction de méthylation, un additif est directement ajouté au milieu réactionnel et ce dernier est porté à 60 °C jusqu'à disparition (oxydation ou coordination) complète de la  $\text{PPh}_3$  (suivie par CCM). Puis le DMF et les réactifs de la réaction de couplage de Heck sont ajoutés séquentiellement et le milieu est chauffé à 110 °C pendant 24 h.

**Tableau 13.** Oxydation de la triphénylphosphine



Entrée	Additif (équiv.)	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	Oxone (1)	0
2	$\text{AlCl}_3$ (1)	0
3	$\text{H}_2\text{O}_2$ 30% (0.1)	> 90%

a) Conversions déterminées par analyse GC-MS

Les méthodes utilisées par Valérie Paquet n'ont pas porté leurs fruits dans le cas de notre système et aucun produit de couplage n'a été observé lorsque l'oxone ou  $\text{AlCl}_3$  ont été utilisés (entrées 1 et 2). Plusieurs essais de filtration de ces additifs par canulation du mélange réactionnel dans un autre ballon ont également été réalisés mais sans grande amélioration des résultats. Le stilbène désiré a pu être isolé mais toujours dans des rendements inférieurs à 20%. Cette méthode de filtration de l'additif a aussi été appliquée à des systèmes utilisant des conditions de Heck vues précédemment ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{IMesHCl}$  dans le dioxane,  $\text{IMes}_2\text{PdCl}_2$ ), sans meilleur résultat. L'ajout de 0.1 équivalent de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) diluée à 30 % dans l'eau pour oxyder l'excès de  $\text{PPh}_3$  nous a permis d'observer le produit de couplage avec une conversion quasi-totale (Tableau 13, entrée 3). L'utilisation de  $\text{H}_2\text{O}_2$  étant prometteuse dans ce système, nous nous sommes concentrés sur l'utilisation du  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  pour le couplage de Heck.

### II.3. Méthylénation-Couplage de Heck catalysée par le complexe $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ dans un procédé en un seul pot

#### II.3.1. Optimisation du couplage de Heck catalysé par $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

Le catalyseur  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  a donné de bonnes conversions pour la formation du styrène **28**, en présence de  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  ainsi que de  $\text{OPPh}_3$  (Tableau 11) et peut être utilisé dans un procédé en un seul pot lorsque on ajoute  $\text{H}_2\text{O}_2$  pour oxyder les restes de triphénylphosphine (Tableau 14). Une optimisation des conditions réactionnelles a donc été réalisée afin de les appliquer ensuite dans un procédé en un seul pot séquentiel (Tableau 14).

**Tableau 14.** Optimisation des conditions du couplage de Heck catalysé par le complexe  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

Entrée	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (mol%)	Base	ROH	Additif (mol%)	Solvant	Rdt(%) <sup>a</sup>
1	5	$\text{K}_2\text{CO}_3$	EtOH	-	DMA/THF	40
2	5	$\text{K}_2\text{CO}_3$	EtOH	-	DMF/THF	46
3	5	$\text{Et}_3\text{N}$	EtOH	-	DMF/THF	78
4	5	$\text{Et}_3\text{N}$	<i>i</i> PrOH	-	DMF/THF	57
5	2.5	$\text{Et}_3\text{N}$	<i>i</i> PrOH	-	DMF/THF	64
6	2.5	$\text{Et}_3\text{N}$	<i>i</i> PrOH	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr (5)	DMF/THF	70
7	1.5	$\text{Et}_3\text{N}$	<i>i</i> PrOH	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr (5)	DMF/THF	77

a) Rendements isolés

Les essais ont montré que la réaction de couplage fonctionne mieux dans un mélange de solvants DMF/THF qu'en présence de DMA (entrées 1 vs 2). L'utilisation d'une base organique comme la triéthylamine donne de meilleurs résultats que la base inorganique  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et permet d'obtenir le produit désiré avec 78% de rendement dans le mélange DMF/THF (entrées 3 vs 2). D'autre part, il est intéressant de noter que les conditions

rapportées par Negishi,<sup>130</sup> impliquant l'ajout de 10 équivalents d'éthanol, permettent d'éviter toute polymérisation. L'éthanol peut être remplacé par l'isopropanol, déjà présent dans la réaction de méthylation (entrée 5 vs 3). L'ajout d'une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium, comme le suggère Jeffery,<sup>118a</sup> permet également d'améliorer le rendement (entrées 5 vs 6). Les conditions finalement choisies pour réaliser l'étape du couplage de Heck utilisent 1.5 mol% de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 5 équivalents de triéthylamine, 10 équivalents d'isopropanol (qui seront préalablement ajoutés dans l'étape de la méthylation) et 5 mol% de *n*-Bu<sub>4</sub>NBr. Elles permettent d'obtenir le stilbène désiré avec un bon rendement de 77% (entrée 7).

### II.3.2. Procédé multicatalytique méthylation/réaction de Heck en un seul pot

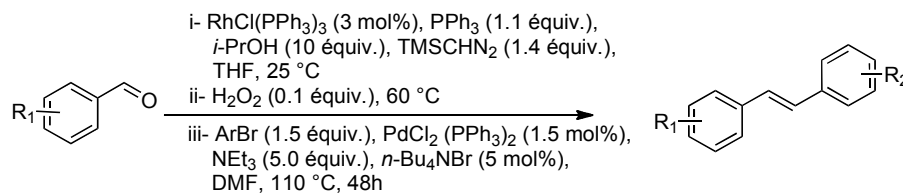
Ayant les conditions optimales en main, nous avons décidé d'étudier la versatilité de ce procédé multicatalytique pour la formation de différents stilbènes ; les effets électroniques, stériques ainsi que la tolérance fonctionnelle ont été successivement étudiés (Tableau 15).

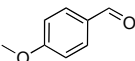
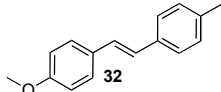

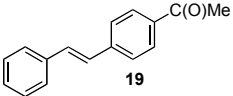
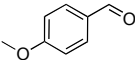
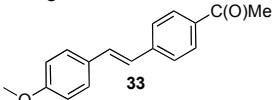

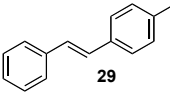
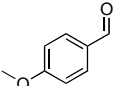
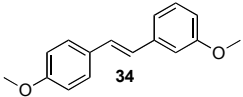

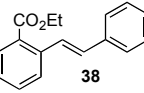
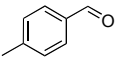
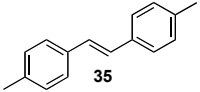
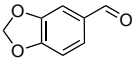
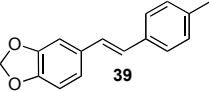
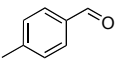
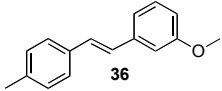
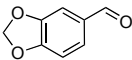
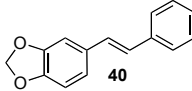
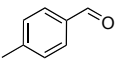
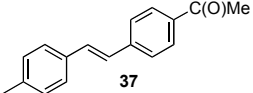
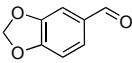
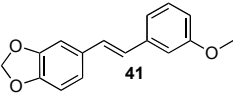
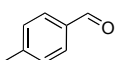
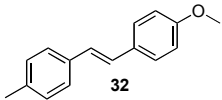
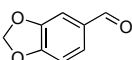
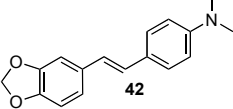
La procédure consiste à ajouter le benzaldéhyde désiré à une solution de catalyseur de Wilkinson (3 mol%) et de triphénylphosphine (1.1 équiv.) dans le THF. À ce mélange, 10 équivalents d'isopropanol puis le triméthylsilyldiazométhane ( $\text{TMSCHN}_2$ ) (1.4 équiv.) sont ensuite additionnés de façon séquentielle. À la fin de la réaction de méthylation (suivie par CCM), 0.1 équivalent de  $\text{H}_2\text{O}_2$  est ajouté pour oxyder les résidus de  $\text{PPh}_3$ . Le milieu est chauffé pendant 1 h à 60 °C. Les réactifs du couplage de Heck sont finalement additionnés au milieu : le DMF, le dérivé bromé, puis le catalyseur de palladium, 5 mol% de *n*-Bu<sub>4</sub>NBr et la base. Pour finir, le milieu est chauffé à 110 °C pendant 48 heures.

---

<sup>130</sup> Pour des références sur l'utilisation de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  dans la réaction de Heck, voir : a) Tour, J. M.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8289-8291. b) Edstrom, E. D.; Wei, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6902-6903. c) Ma, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6345-6357.

**Tableau 15.** Synthèse de stilbènes par une séquence méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson-couplage de Heck par le complexe  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$



Entrée	Aldehyde	Stilbène	Rdt (%) <sup>a,b</sup>	Entrée	Aldehyde	Stilbène	Rdt (%) <sup>a,b</sup>
1			70(62)	8			30
2			48(40)	9			45
3			57(54)	10			-
4			55(53)	11			50(46)
5			50(62)	12			57
6			17(65)	13			15
7			40	14			-

a) Rendements isolés b) Rendements étapes par étapes entre parenthèses

Les précurseurs de styrènes électrodonneurs comme le *p*-anisaldehyde ont donné les meilleurs rendements de l'ordre de 57 et 70% (entrées 1 et 3). Le benzaldéhyde, n'ayant aucune substitution, donne de faibles rendements de 30 et 45% pour le couplage avec des dérivés aromatiques bromés électroattracteurs et électrodonneurs respectivement (entrées 8-9). Notons également que l'utilisation de dérivés aromatiques bromés électroattracteurs comme la bromoacétophénone fait baisser les rendements de couplage. Ainsi le composé **33** est obtenu avec 48% de rendement *versus* le composé **32** obtenu avec 70% avec le bromotoluène. Le composé **37** est formé à hauteur de 17% par couplage avec le 4-bromoacétophénone *versus* 55% pour le composé **35**, obtenu par couplage avec le bromotoluène (entrées 2, 6, 8). Les dérivés bromés substitués en *para*

par un groupement amino ne couplent pas (entrée 14). Notons également que les dérivés benzaldéhydes substitués en *ortho*, encombrés, ne donne aucun produit de couplage (entrée 10). Enfin, les rendements sont généralement supérieurs à ceux obtenus étape par étape (entrées 1-4 et 11).

Il est important de souligner que, malheureusement l'addition de  $\text{H}_2\text{O}_2$  rend ce système peu reproductible. En effet, l'addition de 0.1 équivalent de peroxyde d'hydrogène peut s'avérer parfois insuffisante pour oxyder les résidus de triphénylphosphine, inhibant ainsi la réaction de couplage de Heck ; par contre, un trop fort excès peut rendre le milieu réactionnel un peu trop oxydant pour le déroulement de la réaction de couplage.

#### II.4. Importance des sels de cuivre dans les réactions de couplage

Comme on a pu le constater, la présence de  $\text{PPh}_3$  en excès dans le milieu, pose un réel problème pour la réaction de couplage de Heck catalysée par les complexes de palladium. Le catalyseur  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  est également une source de triphénylphosphine et les hautes températures nécessaires au couplage de Heck peuvent dégrader le complexe de wilkinson, augmentant la quantité de  $\text{PPh}_3$  dans le milieu. Pour éviter ces désagréments, nous nous sommes ensuite intéressés à la méthylénation catalysée par un sel de cuivre qui a été développée au même moment dans le laboratoire du Pr. Lebel par Michael Davi.<sup>53,54</sup> En effet, l'utilisation de sels de cuivre en alternative au catalyseur de Wilkinson permettrait d'améliorer les rendements de la réaction de couplage puisque les catalyseurs de cuivre utilisés ne portent pas de phosphine. De plus le cuivre est connu pour être un bon co-catalyseur et un complexant de phosphines.<sup>131</sup>

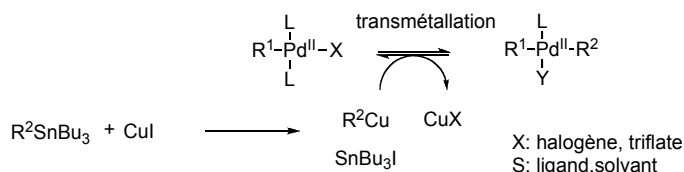
---

<sup>131</sup> Pour les effets du cuivre sur des reactions de couplage, voir : a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470. b) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5359-5364. c) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C. J.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905-5911. d) Han, X. J.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7600-7605. e) Hanamoto, T.; Kobayashi, T.; Kondo, M. *Synlett* **2001**, 281-283. f) Savarin, C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2149-2152. g) Thathagar, M. B.; Beckers, J.; Rothenberg, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11858-11859. h) Alphonse, F. A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebre, B.; Guillaumet, G. *Synlett* **2002**, 447-450. i) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **2003**, 22, 1305-1309. j) Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3554-3557. k) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337-2364. l) Ghosh, S. K.; Singh, R.; Singh, G. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4141-4147. m) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132-1136. n) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3649-3652. o) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3294-3308. p) Zhang, Z. H.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4331-4333.



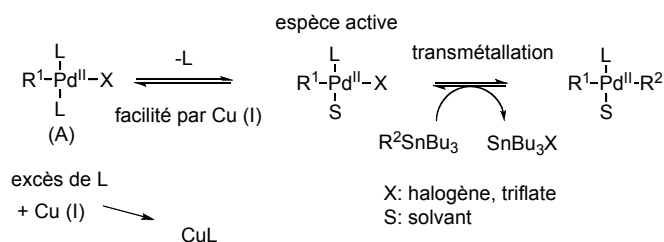
L'effet des sels de cuivre sur les réactions de couplage a largement été étudié et plus particulièrement pour les réactions de Stille et de Sonogashira. Ainsi, Liebeskind *et al.* ont d'abord observé un effet dans les réactions de Stille et proposé une étape de transmétallation des organo-stannylés en organo-cuivreux, espèces plus réactives, ceci dans les solvants polaires.<sup>131o,n</sup> En effet des études RMN de l'étain  $\text{Sn}^{119}$  ont mis en évidence la formation d'une espèce d'iodure de tributylétain lorsque l'iodure de cuivre (I) était mis en présence du vinyle ou du phényle de tributylétain dans un solvant très polaire comme la NMP ou le DMF. L'espèce organocuivrée correspondante est ainsi supposément formée (schéma 16).

**Schéma 16.** Mécanisme explicatif sur l'effet de transmétallation du cuivre<sup>131b</sup>



Espinet,<sup>131i</sup> ainsi que Farina<sup>131c</sup> ont également montré que le cuivre pouvait accélérer la réaction de couplage de Stille en se coordonnant à la triphénylphosphine, libérée lors de l'addition oxydante de l'espèce halogénée sur le palladium (0) (schéma 17).

**Schéma 17.** Explication de l'effet du cuivre sur la triphénylphosphine<sup>131b</sup>



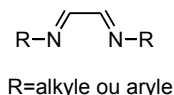
Au vu des effets positifs apportés par l'utilisation de sels de cuivre sur les réactions de couplage, nous nous sommes tournés vers les conditions de la réaction de méthylation catalysée au cuivre, afin que le métal soit présent dans le milieu réactionnel au moment de la réaction de couplage et éviter l'usage de la triphénylphosphine comme ligand comme dans le cas du complexe de rhodium.

## II.5. Étude des conditions de couplage de Heck

Avant de tester les catalyseurs de cuivre dans ces procédés en un seul pot, nous avons également étudié d'autres catalyseurs dans le but de trouver des complexes excluant l'utilisation de phosphine, ou avec des phosphines encombrées et très stables, qui pourraient entrer en compétition avec la triphénylphosphine présente dans le milieu réactionnel et permettant une meilleure stabilité du catalyseur.

### II.5.1. Couplage de Heck sans phosphine

Le groupe de Nolan a rapporté l'utilisation efficace de ligands de type diimines contenant un squelette 1,4-diaza-1,3-butadiène (DAB-R) pour le couplage de bromures d'aryle avec des styrènes (Figure 7).<sup>132</sup> Ces ligands ont des propriétés  $\sigma$ -donneur, sont de faibles  $\pi$ -accepteurs et se coordonnent facilement au palladium. De plus, ils sont facilement accessibles à partir du glyoxal et d'une amine.<sup>133</sup> Ils sont plus stables à l'air que la majorité des phosphines et peuvent donc être utilisés en alternative à celles-ci.



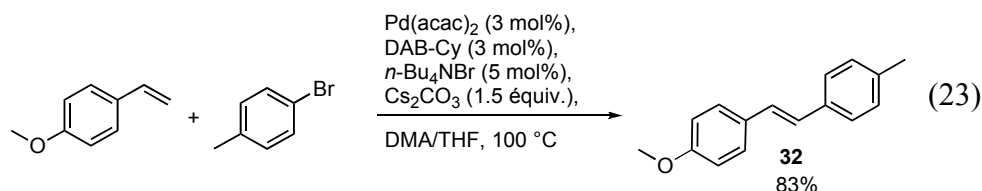
**Figure 7.** Ligand diazabutadiène (DAB-R)

Les auteurs rapportent une meilleure activité du catalyseur  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  combiné au ligand DAB-Cy (R= Cyclohexane) dans la DMA, pour le couplage de bromures d'aryle avec des oléfines activées ou non.

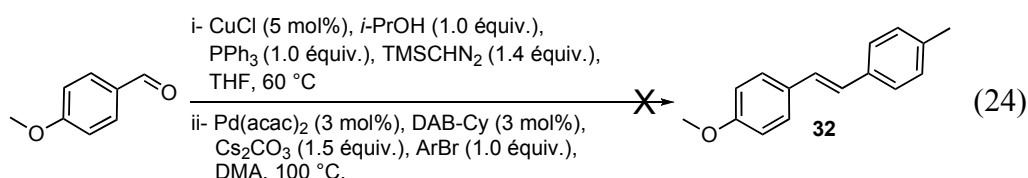
Nous avons essayé ces conditions de couplage dans un mélange de solvant DMA/THF (Équation 23).

<sup>132</sup> Grasa, G. A.; Singh, R.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 269-279.

<sup>133</sup> a) Kliegman, J. M.; Barnes, R. K. *Tetrahedron* **1970**, 26, 2555-2560. b) Tom Dieck, H.; Renk, I. W.; Franz, K. D. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 94, 417-424. c) Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523-14534.



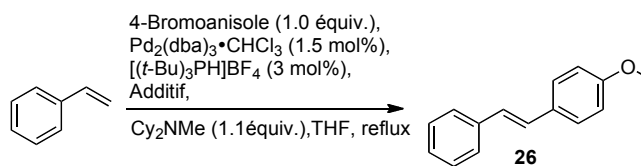
Les conditions, utilisant comme base faible, le carbonate de césium ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) ainsi que le bromure de tétrabutylammonium en quantité catalytique ont permis d'obtenir le stilbène désiré avec un bon rendement de 83%. Cette même réaction a également été testée dans un système en un seul pot après achèvement de la réaction de méthylation catalysée au cuivre sur le *p*-anisaldehyde (Équation 24).



Encore une fois, aucun produit de couplage n'a pu être obtenu et uniquement le styrène issu de la réaction de méthylation a pu être détecté, ceci même après ajout de peroxyde d'hydrogène pour oxyder les éventuels résidus de triphénylphosphine. Il est possible que ce catalyseur soit incompatible avec la présence d'oxyde de triphénylphosphine.

### II.5.2. Utilisation de la tri(*tert*-butyl)phosphine

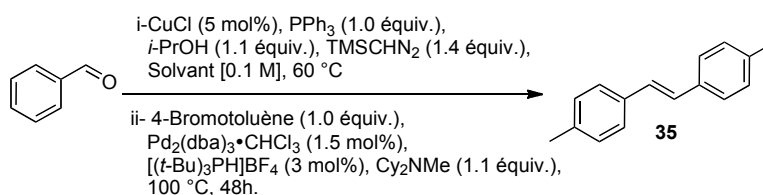
Les conditions réactionnelles développées par Fu et basées sur l'utilisation de la tri(*tert*-butyl)phosphine étant efficaces,<sup>107,108</sup> nous avons décidé de tester également leur compatibilité avec les résidus de triphénylphosphine et d'oxyde de triphénylphosphine qui nous avaient préalablement posé problème, espérant que la stabilité du présent ligand contrecarre l'influence de la triphénylphosphine résiduelle (Tableau 16).

**Tableau 16.** Compatibilité du système  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3 / [(\text{t-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ 

Entrée	Additif (équiv.)	Conv. (%)
1	$\text{OPPh}_3$ (1.0)	> 90 <sup>a</sup>
2	$\text{PPh}_3$ (0.1)	> 90

a) Rendement isolé : 88%

Comme espéré, cette phosphine encombrée est beaucoup plus stable que la triphénylphosphine et ne participe pas aux différents échanges que nous avons pu observer précédemment. Le couplage entre le styrène et le 4-bromoanisole est possible dans ce cas-ci en présence de  $\text{OPPh}_3$  et de  $\text{PPh}_3$ . D'autre part, le groupe de Fu rapporte que cette réaction fonctionne dans le 1,4-dioxane et dans le THF, solvants de la méthylation. L'intérêt de ce système résiderait aussi dans l'utilisation d'un solvant commun aux deux réactions, simplifiant ainsi la mise en œuvre de la méthodologie. Nous avons ainsi testé ces conditions réactionnelles, utilisant la phosphine stabilisée sous sa forme de sel, dans une réaction en un seul pot combinant la méthylation catalytique et le couplage de Heck dans les deux solvants (Tableau 17).

**Tableau 17.** Essais de solvants

Entrée	Solvant	Conv. (%)
1	THF	> 95%
2	Dioxane	< 5%

a) Conversions déterminées par analyse GC-MS

L'utilisation du THF a donné un très bon résultat (entrée 1), tandis que, de façon surprenante, l'utilisation du 1,4-dioxane n'a donné qu'une très faible conversion. Ceci est difficile à expliquer compte tenu de l'efficacité des deux réactions dans le dioxane,

prises séparément. Les conditions dans le THF ont donc été retenues pour synthétiser différents stilbènes substitués (Tableau 18).

Après achèvement de la réaction de méthylation catalysée par le chlorure de cuivre (I), différents bromures d'aryles riches en électrons sont ajoutés au milieu réactionnel suivis du catalyseur de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , du sel  $[(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BH}_4$  et de la base  $\text{Cy}_2\text{NMe}$ . Le système a été simplifié par l'utilisation d'un seul solvant, le THF, commun aux deux réactions. Les stilbènes substitués correspondants ont été isolés avec des rendements acceptables de 43 à 58%. Notons que nous n'avons pas réussi à réaliser le couplage du 4-chloroanisole avec le styrène dérivé de la *p*-anisaldehyde avec notre procédé en un seul pot (entrée 6). D'un point de vue strictement pratique, notre souhait était de mettre au point un système facile à utiliser, mais les conditions de Fu de couplage de dérivés chlorés nécessitent des conditions anhydres et une atmosphère strictement inerte (les réactions sont faites dans une boîte à gants).

**Tableau 18.** Étendue du tandem méthylation catalysée au cuivre-couplage de Heck dans les conditions rapportées par Fu pour la synthèse de stilbènes

$  \begin{array}{c}  \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CHO} \xrightarrow[\text{THF, 60 }^\circ\text{C}]{\text{i- CuCl (5 mol\%), PPh}_3 \text{ (1 équiv.),} \\  \text{i-PrOH (1 équiv.), TMSCHN}_2 \text{ (1.4 équiv.)}} \\  \xrightarrow[\text{100 }^\circ\text{C, 48 h.}]{\text{ii- ArBr (1 équiv.),} \\  \text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3 \text{ (1.5 mol\%),} \\  [(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4 \text{ (3 mol\%), Cy}_2\text{NMe (1.1 équiv.)}} \\  \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-R}^2  \end{array}  $				
Entrée	Aldéhyde	ArBr	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>
1				40
2				50
3				55
4				58
5				43
6				- <sup>b</sup>

a) rendements isolés. b) seul, le styrène a été récupéré.

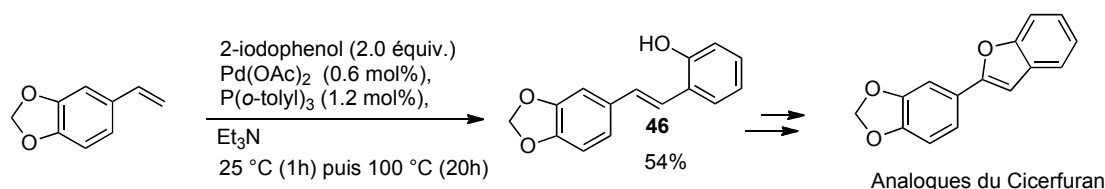
L'avantage de l'utilisation des phosphines encombrées, électroniquement riches, dans un procédé en un seul pot réside dans la simplification de celui-ci. En effet, les conditions réactionnelles des deux étapes étant compatibles, aucun traitement pour inhiber la triphénylphosphine résiduelle n'est nécessaire.

Parallèlement à ces travaux, nous avons également porté notre attention sur la tri(*ortho*-tolyl)phosphine, riche en électrons, proposée initialement par Heck dans le développement du couplage qui porte son nom<sup>127,134</sup> et rapportée plus récemment dans l'étude de Hartwig sur l'efficacité des phosphines.<sup>104</sup>

### II.5.3. Utilisation de la tri(*ortho*-tolyl)phosphine

La tri(*ortho*-tolyl)phosphine est régulièrement utilisée dans la synthèse de molécules par couplage de Heck.<sup>134,135</sup> Au moment de notre étude, Aslam a publié la synthèse du Cicerfuran,<sup>136</sup> un benzofurane hydroxylé formé à partir d'un composé stilbène (Schéma 18).<sup>135a</sup>

**Schéma 18.** Synthèse d'un analogue du Cicerfuran

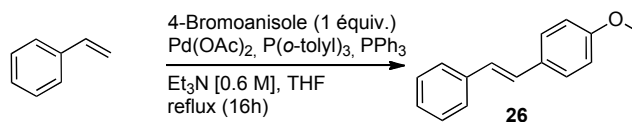


Le 2-iodophénol est couplé à un méthylènedioxystyrène par catalyse par le Pd(OAc)<sub>2</sub> en présence de P(*o*-tolyl)<sub>3</sub> en proportion 1:2, dans la triéthylamine à 100 °C. Le stilbène **46** est obtenu avec un rendement de 54%, malgré l'encombrement stérique du dérivé iodé. Nous avons jugé intéressant d'appliquer ces conditions, classiques, à notre procédé. De façon systématique, la compatibilité de la réaction avec la présence de triphénylphosphine a tout d'abord été vérifiée (Tableau 19).

<sup>134</sup> Frank, W. C.; Kim, Y. C.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2947-2949.

<sup>135</sup> a) Aslam, S. N.; Stevenson, P. C.; Phythian, S. J.; Veitch, N. C.; Hall, D. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4214-4226. b) Larhed, M.; Hallberg, A. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.-i., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2002; Vol. 1, p 1133-1178.

<sup>136</sup> Stevenson, P. C.; Veitch, N. C. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 947.

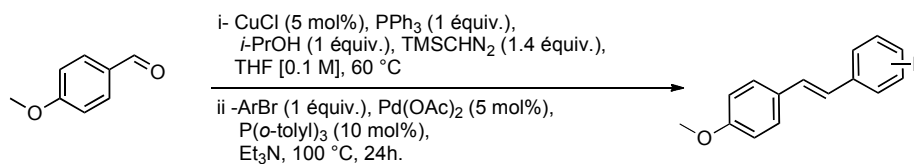
**Tableau 19.** Compatibilité du système Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(*o*-tol)<sub>3</sub> avec la présence de PPh<sub>3</sub>

Entrée	Pd(OAc) <sub>2</sub> (mol%)	P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub> (mol%)	PPh <sub>3</sub> (mol%)	THF (mL)	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	3	6	0	0	100
2	3	6	0	10	5
3	3	6	0	4	35
4	3	6	0	2	100
5	3	6	10	0	100(75) <sup>b</sup>

a) Conversion déterminée par analyse GC/MS. b) Rendement isolé entre parenthèses

Dans ce cas-ci également, l'encombrement de la phosphine semble jouer en notre faveur et permet une stabilité du catalyseur vis-à-vis des 0.1 équivalent de triphénylphosphine résiduelle (entrée 5). Par contre, il faut noter une influence de la concentration en THF du milieu réactionnel. En effet, moins le milieu sera concentré en THF (entrée 1 et 4 vs entrées 2 et 3), meilleure sera la conversion. Une dilution trop importante du milieu réactionnel dans le THF tend à ralentir la réaction ; ceci rejoint l'observation de Aslam qui rapporte ces conditions réactionnelles dans un milieu sans solvant, directement dans la triéthylamine. Si on porte le milieu à 100 °C sous un flux d'argon, le THF devrait s'évaporer au fur et à mesure, permettant au couplage de Heck de se réaliser dans de bonnes conditions. Ces conditions étant prometteuses de par leur compatibilité avec la phosphine et de par leur simplicité à mettre en œuvre, nous nous sommes ensuite assurés qu'elles fonctionnaient dans un système en un seul ballon pour synthétiser une gamme de stilbènes substitués (Tableau 20).

Une fois que l'étape de méthylation catalysée au cuivre est complétée, le dérivé bromé, le palladium et la phosphine sont introduits dans le milieu, suivis de la triéthylamine. Le milieu réactionnel est porté à 100 °C sous un flux d'argon qui permet l'évaporation du THF. Nous avons tout d'abord appliqué cette méthode à la transformation du *p*-anisaldehyde en stilbènes correspondants sans étape de purification entre les deux réactions.

**Tableau 20.** Procédé en un seul pot méthylation – Heck au Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(*o*-tol)<sub>3</sub>

Entrée	ArBr	Produit	Rdt (%) <sup>a,b</sup>
1		 <b>32</b>	88 (55)
2		 <b>34</b>	60 (59)

a) rendements isolés. b) entre parenthèses : rendements obtenus étape par étape.

Le couplage avec le 4-bromotoluène permet d'obtenir le composé **32** avec un très bon rendement de 88% (entrée 1). Celui-ci est supérieur à celui qu'on pourrait obtenir de façon séquentielle (55%). Il est également possible de coupler un dérivé bromé substitué en position *mé*ta avec un bon rendement de 60% (entrée 2). Devant les résultats encourageants obtenus sur ces deux substrats, nous avons décidé d'étudier l'étendue de la réaction pour ce procédé (Tableaux 21, 22 et 23).

Le tableau 21 répertorie les stilbènes obtenus à partir du *p*-tolualdéhyde. Il est intéressant de noter que le composé **32** formé à partir du *p*-tolualdéhyde est obtenu avec un rendement moins bon qu'à partir du *p*-anisaldéhyde (Tableau 20, entrée 1 vs Tableau 21, entrée 1). Ceci est probablement dû à l'effet mésomère donneur du substituant sur le *p*-méthylstyrène moins important que pour le *p*-méthoxystyrène, qui favorise la complexation du complexe de palladium sur l'alcène. D'autre part, le couplage du 4-bromotoluène donne un meilleur rendement que le 4-bromoanisole (entrée 4 vs 1).



**Tableau 21.** Étendue de la réaction pour la synthèse de stilbènes à partir de *p*-tolualdéhyde

$  \begin{array}{c}  \text{4-tolualdéhyde} \xrightarrow[\text{ii- ArBr (1 équiv.), Pd(OAc)}_2 \text{ (5 mol\%),}]{\text{i- CuCl (5 mol\%), PPh}_3 \text{ (1 équiv.),} \\  \text{\textit{i}-PrOH (1 équiv.), TMSCHN}_2 \text{ (1.4 équiv.),} \\  \text{THF [0.1 M], 60 }^\circ\text{C} \\  \text{P(o-tolyl)}_3 \text{ (10 mol\%),} \\  \text{Et}_3\text{N, 100 }^\circ\text{C, 24h.}}  \end{array}  $				
Entrée	ArBr	Produit	Rdt (%) <sup>a,b</sup>	
1		 <b>32</b>	56 (61)	
2		 <b>33</b>	49	
3		 <b>36</b>	46 (44)	
4		 <b>35</b>	62 (39)	
5		 <b>47</b>	42	
6		 <b>48</b>	20	
7		 <b>49</b>	-	

a) rendement isolé. b) entre parenthèses: rendements obtenus étape par étape.

Il est intéressant de noter que les dérivés bromés riches en électrons sont couplés avec de meilleurs rendements que les composés électrodéficients (entrées 2, 6 et 7 vs 1, 3, 4, 5). Les stilbènes **36** et **47** issus du couplage avec des dérivés bromés substitués en position *mé*ta sont obtenus avec des rendements moyens de 46 et 42 % (entrées 3 et 5). Enfin, les dérivés halogénés comme le 3-nitro-bromobenzène ou le 3-bromopyridine ne donnent que de faibles rendements (entrées 6, 7). Ceci est probablement dû aux propriétés complexantes de l'azote et de la fonction nitro, inhibant le catalyseur. Le tableau 22 récapitule les stilbènes obtenus à partir du pipéronal et du 4-chlorobenzaldéhyde.

**Tableau 22.** Étendue de la réaction pour la formation de stilbène substitués

$  \begin{array}{c}  \text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO} \xrightarrow[\text{THF [0.1 M], 60 }^\circ\text{C}]{\text{i- CuCl (5 mol\%), PPh}_3 \text{ (1 \u00e9quiv.),} \\  \text{i-PrOH (1 \u00e9quiv.), TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \u00e9quiv.),}} \\  \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, 100 }^\circ\text{C, 24h.}]{\text{ii- ArBr (1 \u00e9quiv.), Pd(OAc)}_2 \text{ (5 mol\%),} \\  \text{P(o-tolyl)}_3 \text{ (10 mol\%)}} \\  \text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH=CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^2  \end{array}  $				
Entrée	Aldéhyde	ArBr	Produit	Rdt (%) <sup>a,b</sup>
1				60 (44)
2				42 (53)
3				68
4				30
5				50

a) rendements isolés. b) entre parenthèses: rendements obtenus étape par étape.

À l'inverse de ce qui a été observé précédemment, c'est le dérivé halogéné substitué avec un méthyle qui donne un rendement moyen lorsque le pipéronal est le substrat de départ (tableau 22, entrée 1 vs 2). Le couplage du 2-iodoanisole avec le méthylènedioxystyrène issu de la réaction de méthylénation du pipéronal a été réalisé avec un rendement de 68%. L'encombrement stérique ne semble pas avoir d'influence négative (entrée 3). Notons que le rendement du couplage avec le 2-iodophénol est faible (entrée 4). Ceci est peut-être dû à la réaction du phénol avec des restes de TMSCHN<sub>2</sub>, pouvant former du *o*-IPhOTMS. Enfin, le composé **44** a été obtenu avec un rendement de 50% (entrée 5).

La méthodologie en un seul pot ainsi développée est efficace et donne souvent de meilleurs résultats qu'un procédé étape par étape. Ceci est dû à la suppression de l'étape de purification entre les deux réactions qui peut être source de baisse de rendement mais également au fait que les sels de cuivre présents dans le milieu pourraient co-catalyser le couplage de Heck, les deux métaux agissant en synergie. L'utilisation du cuivre a

également permis d'éviter la présence de  $\text{PPh}_3$  qui pouvait inhiber le catalyseur de palladium. Le système, de par sa simplicité de mise en œuvre, permet de synthétiser différents stilbènes substitués de manière efficace. Les catalyseurs sont commerciaux et facilement accessibles, la phosphine est un ligand classique de ce type de réaction. De plus, aucun solvant supplémentaire n'est requis puisque la réaction de Heck se fait directement dans la triéthylamine, base servant à la régénération du catalyseur. Le THF, pouvant ralentir la réaction est éliminé au fur et à mesure par application d'un flux d'argon et par la température élevée du milieu.

Dans le but de fournir un outil synthétique facilement applicable aux chimistes et de mettre en évidence les possibilités offertes par la réaction de méthylation catalysée par des sels de cuivre, nous avons finalement utilisé la présente méthodologie pour synthétiser des molécules ayant plus d'intérêts biologiques.

## **II.6. Application synthétique de la méthodologie méthylation-couplage de Heck en un seul pot**

### **II.6.1. Méthylation-couplage de Heck intermoléculaire en un seul pot : application à la synthèse d'analogues du Resvératrol**

Depuis les années 80, l'intérêt pour la synthèse des stilbènes s'est accru. Ceci réside dans le fait que de nombreux stilbènes naturels ont été étudiés et il a été démontré qu'ils avaient des propriétés antioxydantes, antifongiques, antimétaboliques et antileucémiques.<sup>137</sup> Ces molécules sont produites par les plantes en réponse à un stress.<sup>138</sup> Parmi elle, le Resvératrol, 3,4',5-trihydroxystilbène, est présent notamment dans la peau du raisin. Il serait l'explication du paradoxe français consistant au fait que les pathologies cardiaques sont plus faibles dans le sud de la France, malgré une alimentation riche en graisses

---

<sup>137</sup> Pour des études sur les propriétés de divers stilbènes, voir : a) Hata, K.; Baba, K.; Kozawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 984-989. b) Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Gopal, D.; Chakraborti, A. K.; Lin, C. M.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2579-2588. c) Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Schmidt, J. M.; Hogan, F. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1666-1672.

<sup>138</sup> Wilson M. A., Rimando A. M., Wolkow C.A. *BMC Pharmacology*, **2008**, 8, 15.

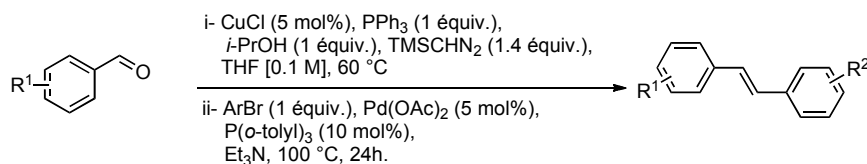
animales associée à la consommation raisonnable de vin rouge.<sup>139</sup> En plus d'être intéressants pour protéger des maladies cardiovasculaires, le Resvératrol et des analogues ont montré également des propriétés anticancéreuses. Ces hydroxystilbènes inhibent les événements cellulaires associés à l'initiation des tumeurs, en bloquant la polymérisation des tubules, ainsi que leur propagation. Ils ont également été reconnus comme étant des antiinflammatoires<sup>139i</sup> et antidiabétiques.<sup>139j</sup> Le fort potentiel thérapeutique de ces stilbènes, nous a amené à appliquer notre méthodologie à leur synthèse (Tableau 24).

L'analogue protégé du Resvératrol **51** a été isolé avec un bon rendement de 73% à partir du 3,5-diméthoxybenzaldéhyde (tableau 23, entrée 1). Celui-ci serait plus actif que le Resvératrol lui-même.<sup>140</sup> Le couplage avec un dérivé bromé disubstitué en positions *méta* donne un rendement moyen de 42%, probablement dû à l'encombrement stérique (entrée 4). Les stilbènes **52** et **53** issus du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde ont été obtenus avec des rendements moyens de 65 et 57% (entrées 2 et 3).

---

<sup>139</sup> Pour des revues sur le Resvératrol et ses propriétés, voir a) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Verotta, L.; Aburjai, T.; Rogers, C. B. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1082-1087. b) Jang, M. S.; Cai, E. N.; Udeani, G. O.; Slowing, K. V.; Thomas, C. F.; Beecher, C. W. W.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Science* **1997**, *275*, 218-220. c) Adesanya, S. A.; Nia, R.; Martin, M. T.; Boukamcha, N.; Montagnac, A.; Pais, M. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1694-1695. d) Wang, M. F.; Jin, Y.; Ho, C. T. *J. Agric. Food. Chem.* **1999**, *47*, 3974-3977. e) Fremont, L. *Life Sci.* **2000**, *66*, 663-673. f) De Ledinghen, V.; Monvoisin, A.; Neaud, V.; Krisa, S.; Payrastra, B.; Bedin, C.; Desmouliere, A.; Bioulac-Sage, P.; Rosenbaum, J. *Int. J. Oncol.* **2001**, *19*, 83-88. g) Eddarir, S.; Abdelhadi, Z.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9127-9130. h) Burns, J.; Yokota, T.; Ashihara, H.; Lean, M. E. J.; Crozier, A. *J. Agric. Food. Chem.* **2002**, *50*, 3337-3340. i) Mannila, E.; Talvitie, A.; Kolehmainen, E. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 813-816. k) Langcake, P.; Cornford, C. A.; Pryce, R. J. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1025-1027.

<sup>140</sup> Ruan, B. F.; Huang, X. F.; Ding, H.; Xu, C.; Ge, H. M.; Zhu, H. L.; Tan, R. X. *Chem. Biodiv.* **2006**, *3*, 975-981.

**Tableau 23.** Synthèse d'analogues du Resvératrol

Entrée	Aldéhyde	ArBr	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>
1				73
2				65
3				57
4				42

a) rendement isolé.

La méthodologie combinant deux étapes dans un seul ballon sans isolement du produit intermédiaire a permis de synthétiser divers stilbènes, dont des analogues du Resvératrol, molécules à potentiel thérapeutique. Nous avons ensuite décidé d'appliquer ce type de procédé à la synthèse de molécules plus complexes par des couplages intramoléculaires.

### II.6.3. Méthylénation-couplage de Heck intramoléculaire en un seul pot :application à la synthèse d'indanes

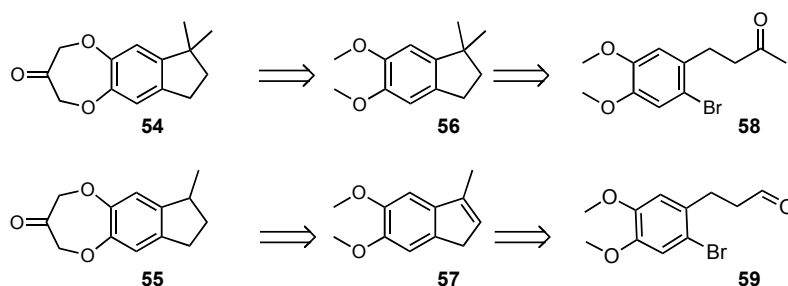
#### a) Présentation générale des molécules

Les réactions de couplage intramoléculaire de Heck sont largement utilisées en synthèse pour la formation de molécules cycliques de différentes tailles.<sup>141</sup> Intéressés par

<sup>141</sup> Pour des revues sur les réactions de Heck intramoléculaires, voir : a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489. b) Link, J. T. *Org. React.* **2002**, *60*, 157-534. c) Negishi, E. I.; Coperet, C.; Ma, S. M.; Liou, S. Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-393.

la synthèse de dérivés d'indane (Schéma 19),<sup>142</sup> nous avons décidé d'appliquer la présente méthodologie en combinant une réaction de méthylation à une réaction de couplage de Heck intramoléculaire en un seul pot à la préparation de précurseurs des indanes **54** et **55** ayant des propriétés odorantes.<sup>87</sup>

**Schéma 19.** Structures d'indanes odorants **54** et **55**

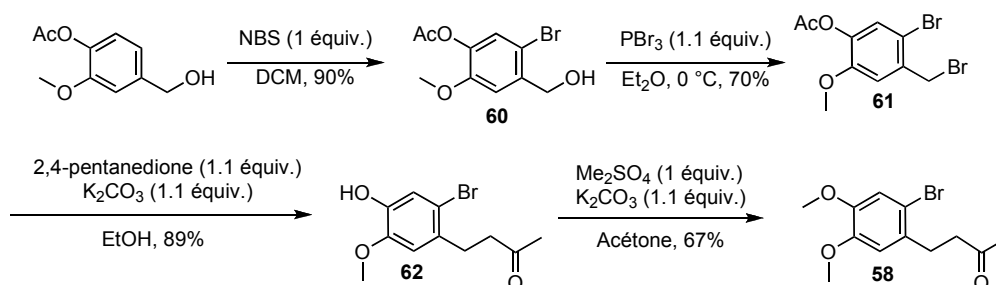


Les molécules **54** et **55** peuvent être obtenues à partir des indanes **56** et **57** par simple déprotection et alkylation. Ces derniers peuvent être synthétisés au moyen d'un procédé en un seul pot de réaction de méthylation des dérivés carbonylés **58** et **59**, suivie d'une cyclisation intramoléculaire par couplage de Heck.

#### *b) Synthèse de la cétone **58** et de l'aldéhyde **59***

La préparation du composé **58** a été réalisée par deux réactions de bromations de l'alcool 4-acétoxy-3-méthoxy benzylique commercial, suivies d'une réaction domino d'alkylation et clivage de l'acétylacétone,<sup>143</sup> donnant la cétone **62** monoprotégée. Le composé **58** est ensuite obtenu par protection au diméthylsulfate (Schéma 20).

**Schéma 20** Préparation du composé **58**

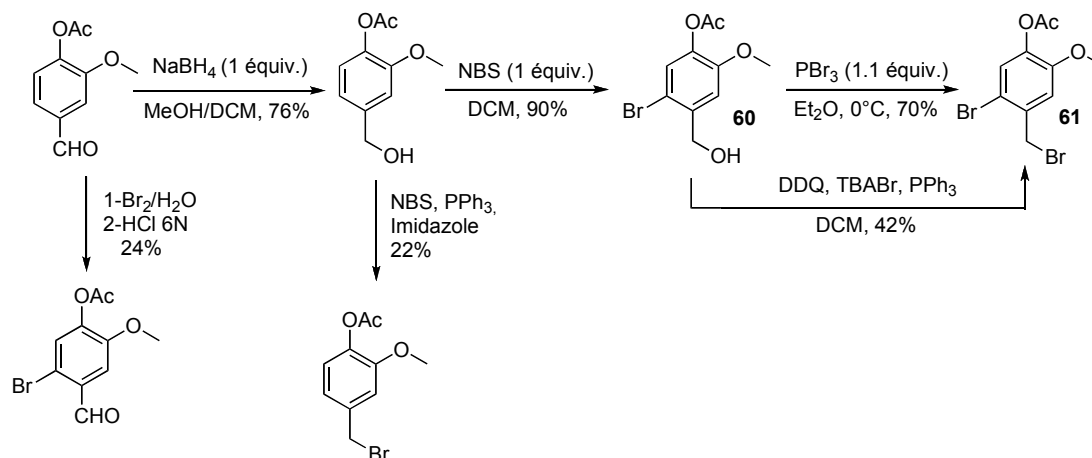


<sup>142</sup> Kraft, P.; Eichenberger, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3735-3743.

<sup>143</sup> Boatman, S.; Harris, T. M.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3321- 3324.

Il est important de souligner que les conditions réactionnelles adéquates des étapes de bromation ont nécessité quelques essais et optimisations (Schéma 21).

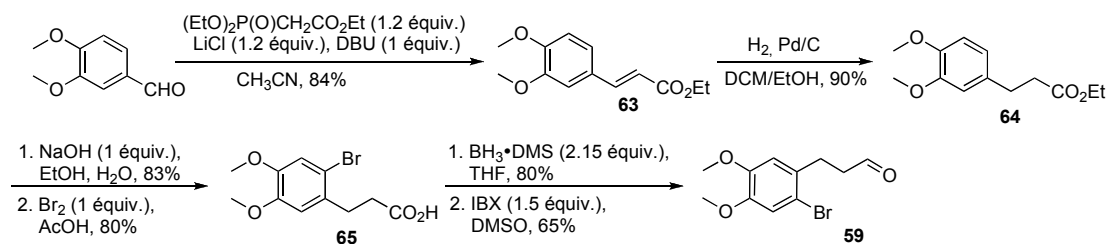
**Schéma 21.** Optimisation des conditions de bromation



L'halogénéation en position *ortho* de la fonction aldéhyde s'est avérée décevante avec un rendement de 24%.<sup>144</sup> De même, la substitution de l'alcool par un brome au moyen de NBS et de triphénylphosphine n'a donné que 22% de produit désiré. Finalement, ce sont les conditions décrites par Banerjee,<sup>145</sup> qui nous ont permis d'obtenir les meilleurs rendements avec 90% de produit isolé **60**.

Le composé **59** a lui été aisément obtenu après 5 étapes à partir du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde commercial (Schéma 22).

**Schéma 22.** Préparation de l'aldéhyde **59**



<sup>144</sup> a) Wriede, U.; Fernandez, M.; West, K. F.; Harcourt, D.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4485-4489. b) Lai, C. H.; Shen, Y. L.; Wang, M. N.; Rao, N. S. K.; Liao, C. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6493-6502.

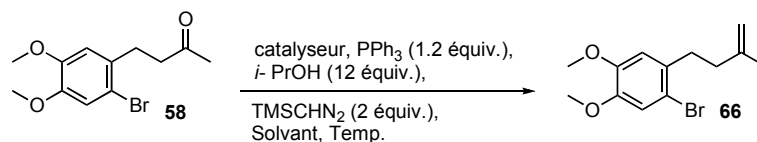
<sup>145</sup> Banerjee, M.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A. K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2787-2796.

Une réaction de Wadsworth-Horner-Emmons<sup>27</sup> suivie d'une hydrogénation donne le composé **64** avec un bon rendement de 75% sur 2 étapes. Une saponification de l'ester, suivie de la bromation de l'acide résultant permettent de synthétiser le dérivé bromé **65** avec 82% de rendement. L'aldéhyde **59** est ensuite obtenu par réduction de l'acide au BH<sub>3</sub>, suivie d'une oxydation à l'IBX avec un rendement sur deux étapes de 52%.

*c) Synthèse des indanes 56 et 57*

Une fois les substrats **58** et **59** obtenus, nous nous sommes d'abord intéressés à la réaction de méthylation appliquée au dérivé **58** comportant une fonctionnalité cétone. Les conditions de méthylation ont du être réoptimisées pour ce dernier cas. En effet, les cétones sont moins réactives que les aldéhydes et les conditions doivent nécessairement être plus poussées.<sup>47d,54</sup> (Tableau 24).

**Tableau 24 .** Optimisation des conditions de méthylation sur la cétone **58**



Entrée	Catalyseur (mol%)	Solvant	Temp. (°C)	Rdt. (%) <sup>a</sup>
1	RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5)	THF	60	57
2	RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5)	Dioxane	80	0
3	IPrCuCl (10)	THF	60	23
4	IMesCuCl (5)	THF	60	30
5	IMesCuCl (5)	Dioxane	80	0
6	IMesCuCl (5)	Benzène	80	70

a) Rendement isolé

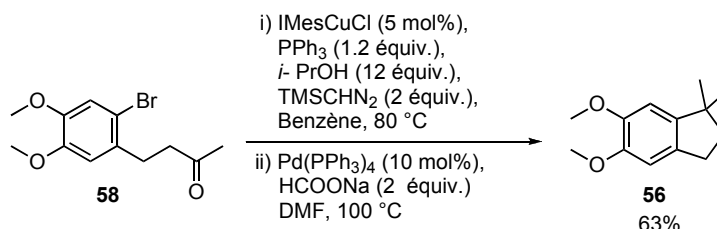
L'utilisation du complexe de Wilkinson au reflux du THF a permis d'obtenir l'oléfine désirée **66** avec un rendement moyen de 57% (entrée 1). L'utilisation du dioxane s'est révélée infructueuse (entrée 2 et 5). Les complexes *N*-hétérocycliques (IPr)CuCl et (IMes)CuCl, connus pour être plus actifs que les sels de cuivre classiques comme CuCl, ont donné des rendements moyens de l'ordre de 30% lorsque la réaction était réalisée dans le THF. L'utilisation du IMesCuCl au reflux du benzène, combinée à l'ajout en 2



temps de 2 équivalents de TMSCHN<sub>2</sub>, 12 équivalents d'isopropanol et 1.2 équivalents de triphénylphosphine permet d'obtenir l'oléfination de la cétone **58** avec un bon rendement de 70% (entrée 6).

Nous avons ensuite soumis les dérivés **58** et **59** aux conditions de méthylation précédemment décrites, puis à des conditions de couplage de Heck sans isolement de l'intermédiaire alcène terminal (Schéma 23 et 24).

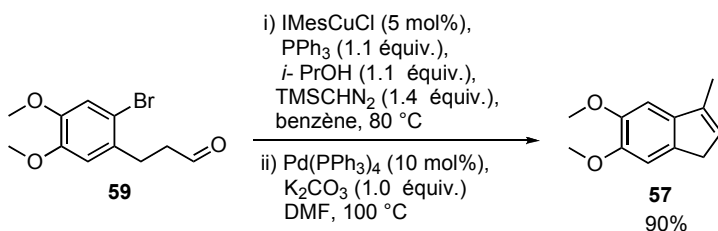
### Schéma 23. Synthèse du composé **56**



Après achèvement de la réaction de la méthylation selon les conditions que l'on vient de décrire, 10 mol% de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et 2 équivalents de formate de sodium sont ajoutés au mélange réactionnel.<sup>146</sup> Ce dernier permettant de réduire *in-situ* l'espèce organopalladium qui ne peut faire d'élimination réductrice, du fait de la non-disponibilité d'un atome d'hydrogène en position β. L'indane résultant **56** est obtenu avec un rendement de 63% (Schéma 23).

L'indène **57** a quant à lui été obtenu avec un excellent rendement de 90% au moyen du procédé en un seul pot méthylation-couplage de Heck.

### Schéma 24. Synthèse du composé **57**



<sup>146</sup> a) Burns, B.; Grigg, R.; Ratananukul, P.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Worakun, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4329-4332. b) Banerjee, M.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A. K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3931-3933.

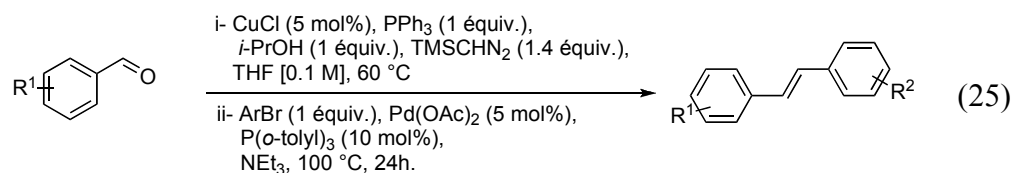
Des conditions plus douces ont pu être utilisées pour la réaction de méthylation de ce dernier substrat, puisque seulement 1.1 équivalents d'isopropanol et 1.4 équivalents de  $\text{TMSCHN}_2$  ont été utilisés. Finalement l'intermédiaire a été soumis aux conditions de couplage de Heck catalysé par le palladium tétrakis(triphénylphosphine) pour donner l'indène désiré **57** avec un très bon rendement.

L'utilisation de la méthode multicatalytique de réactions séquentielles de méthylation-couplage de Heck en un seul pot a permis d'avoir accès de façon efficace à des indanes substitués. Dans le cas des réactions de couplage intramoléculaire, l'utilisation de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ , régulièrement rapportée pour ce type de transformation, n'a posé aucun problème. Les deux réactions présentées ci-dessus sont basées sur la compatibilité du benzène et de le DMF.

## Conclusion et perspectives

Nous nous sommes intéressés à la formation de liens carbone-carbone au moyen d'une réaction de couplage de Heck sur les alcènes terminaux formés au moyen de la réaction de méthylation catalysée par des complexes de rhodium ou de cuivre. Bien qu'un grand nombre de conditions réactionnelles efficaces soient connues pour les couplages de Heck, leur utilisation dans un procédé en un seul pot n'a pas été simple à mettre en œuvre. En effet, nous nous sommes heurtés à l'incompatibilité des réactifs mis en présence. D'une part, les complexes de palladium étaient inhibés par la triphénylphosphine résiduelle de la réaction de méthylation, et d'autre part le THF, solvant de la méthylation, ralentissait beaucoup la réaction de couplage qui nécessite des solvants tels que le DMF.

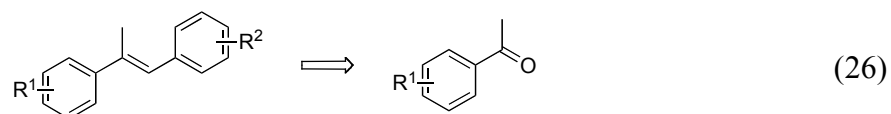
Après avoir choisi d'oxyder la triphénylphosphine au moyen d'une solution d' $\text{H}_2\text{O}_2$  à 30% pour la rendre inactive face au palladium, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de ligands phosphines plus encombrés tels que  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$  et  $\text{P}(o\text{-tol})_3$  permettant d'éviter la coordination de la triphénylphosphine résiduelle sur le palladium. Nous avons également préféré l'utilisation de complexes de cuivre pour catalyser la réaction de méthylation ; ceux-ci permettant d'éviter un apport supplémentaire en triphénylphosphine et pouvant également permettre une co-catalyse de la réaction de couplage. L'utilisation de la tri-*ortho*-tolylphosphine, rapportée par Heck, nous a permis de mettre au point un procédé multicatalytique en un seul pot efficace de méthylation catalysée au cuivre-couplage de Heck (Équation 25).



Différents benzaldéhydes ont pu être transformés en dérivés de stilbène par une réaction de méthylation catalysée au CuCl (5 mol%) dans le THF, en présence de PPh<sub>3</sub> (1 équivalent), *i*-PrOH (1 équivalent) et de TMSCHN<sub>2</sub> (1.4 équivalents), suivie d'un couplage de Heck sur les styrènes correspondants intermédiaires. Ceux-ci sont directement mis en présence de bromures d'aryles (1 équivalent), de Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) et P(*o*-tol)<sub>3</sub> (10 mol%) dans la triéthylamine à 100 °C. Un système de flux d'argon permet l'évaporation du THF. Divers stilbènes ont été obtenus avec des rendements de 32 à 88%, les meilleurs rendements étant obtenus avec des dérivés bromés électroniquement riches. Des analogues du Resvératrol, un stilbène d'intérêt thérapeutique, ont également pu être synthétisés. Cette méthode de procédé en tandem a été également appliquée à la synthèse d'indanes substitués *via* un couplage intramoléculaire de Heck. Dans ces cas-ci, le procédé multicatalytique repose sur la compatibilité de deux solvants (benzène et DMF).

Le tandem séquentiel développé au cours de cette thèse permet de faire réagir des intermédiaires stilbènes sans les isoler après achèvement de la réaction de méthylation, évitant des problèmes de volatilité ou de polymérisation.

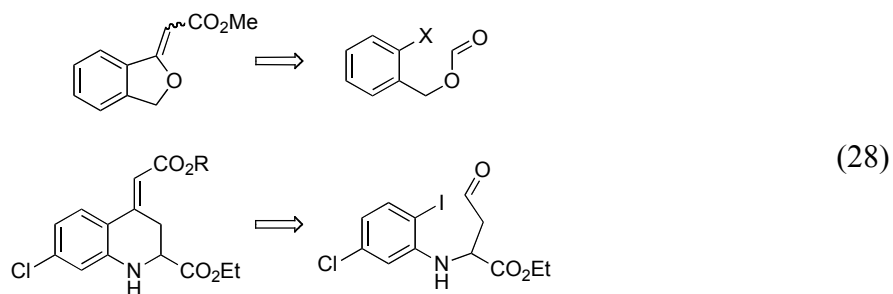
Ce type de procédé en un seul pot pourrait être étendu aux dérivés de cétones qui seraient soumis à une réaction de méthylation, puis à une réaction de couplage de Heck, permettant d'avoir accès à des oléfines trisubstituées (Équation 26).



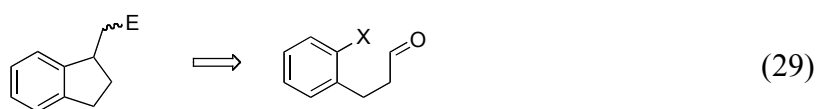
Les travaux de Michael Davi sur l'oléfination d'aldéhydes avec différents composés diazoïques ont permis d'élargir la gamme des produits pouvant être obtenus à partir de dérivés carbonylés. Un tandem multicatalytique combinant cette réaction d'oléfination, avec une réaction de couplage de Heck pourrait également être envisagé pour donner accès à des oléfines trisubstituées (Équation 27).



Une version intramoléculaire d'un couplage de Heck sur le produit issu de l'oéfinatation d'un aldéhyde permettrait d'avoir accès à divers composés cycliques complexes à partir d'un composé carbonylé, et ce dans un même ballon (Équation 28).



Enfin, l'addition d'un électrophile dans le milieu réactionnel pourrait être envisagée au moment du couplage de Heck, pour éviter l'étape de  $\beta$ -élimination et obtenir diverses molécules substituées (Équation 29)



## Chapitre 3

### *L'Hodgsonox : Introduction*

La préservation de la biodiversité, patrimoine naturel vital, est une des priorités majeures des années à venir. En effet, la richesse des ressources naturelles est nécessaire à l'équilibre de la planète et à la survie de l'Homme. La variété des espèces, notamment les végétaux, est également une source d'études et de découvertes importantes quant au comportement de défense vis-à-vis des agressions extérieures (maladies, insectes...). Les zones tropicales sont des lieux très riches en biodiversité. Les chercheurs botanistes, biologistes et pharmacochimistes y concentrent leur intérêt dans l'étude des végétaux afin de découvrir de nouveaux composés biologiquement actifs. L'extraction et l'isolement de molécules, ainsi que l'étude des relations structures-activités de celles-ci, permettent de faire avancer la recherche pour la découverte de nouveaux traitements médicaux ou agrochimiques.

#### III.1. L'Hodgsonox, une nouvelle classe de sesquiterpènes

Dans le cadre de ses études sur l'isolement et la synthèse de produits naturels de la flore néo-zélandaise, le groupe du Professeur Rex T. Weavers de l'Université de Otago a rapporté la découverte de nombreux sesquiterpènes.<sup>147,148</sup> Durant ses recherches sur des insecticides potentiels, une nouvelle classe de sesquiterpène a été découverte dans une plante verte (*liverwort*) nommée *Lepidolaena hodgsoniae* sur l'île Campbell et dans la forêt de Podocarp dans l'île sud de la Nouvelle-Zélande.<sup>149</sup> Les *liverworts* sont

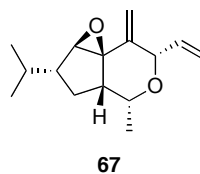
---

<sup>147</sup> Les sesquiterpènes sont formés de trois unités isoprènes (2-méthylbuta-1,3-diène). Voir : Connolly, J. D.; Hill, R. A. In *Dictionary of Terpenoids*; 1st edition ed.; Chapman & Hall/CRC: New York, 1992.

<sup>148</sup> Pour des références sur les travaux du Pr. Weavers sur les sesquiterpènes, voir : a) Corbett, R. E.; Lauren, D. R.; Weavers, R. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1774-1790. b) Corbett, R. E.; Couldwell, C. M.; Lauren, D. R.; Weavers, R. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1791-1794. c) Clarke, D. B.; Hinkley, S. F. R.; Weavers, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4297-4300. d) van Klink, J. W.; Barlow, A. J.; Perry, N. B.; Weavers, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1409-1412. e) Perry, N. B.; Burgess, E. J.; Baek, S. H.; Weavers, R. T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4243-4245. f) Woollard, J. M. R.; Perry, N. B.; Weavers, R. T.; van Klink, J. W. *Phytochemistry* **2008**, 69, 1313-1318.

<sup>149</sup> Ainge, G. D.; Gerard, P. J.; Hinkley, S. F. R.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2818-2821.

des plantes vertes, généralement de petites tailles, qui poussent dans des milieux humides et ombragés. Ces plantes ont été également retrouvées dans des fossiles datant de l'ère paléozoïque. On pense qu'elles proviennent du même ancêtre que l'algue verte. L'Hodgsonox (**67**) est une molécule extraite de la *Lepidolaena hodgsoniae*; elle est composée d'un cycle cyclopenta-[5,1-c]-pyranique fusionné à un cycle oxirane et représente un nouveau type de modèle isoprénique (Figure 8).



**Figure 8.** Hodgsonox (**67**)

La présence d'un éther diallylique donne à la molécule une caractéristique nouvelle. Les deux doubles liaisons terminales et la structure tricycle de cette molécule représentent un défi synthétique pour le groupe de recherche du Professeur Hélène Lebel. C'est donc dans ce cadre-là que nous nous sommes intéressés à ce composé.

### III.1.1. Découverte de l'Hodgsonox

Le groupe de Weavers a réalisé l'extraction d'échantillons de *Lepidolaena hodgsoniae* par de l'éthanol et a soumis les solutions obtenues à des tests d'activités agrochimiques et pharmaceutiques.<sup>149</sup> Une inhibition importante a été remarquée sur la croissance de la larve de la mouche verte d'Australie, *Lucilia cuprina*, parasite nocif, pouvant décimer les cheptels d'ovins et résistant aux insecticides actuels comme le malathion et le diazinon.<sup>150,151</sup> L'isolement du principe actif de ces échantillons a conduit

<sup>150</sup> Hartley, C. J. ; Newcomb, R. D. ; Russel, R. J. ; Yong, C. G. ; Stevens, J. R. ; Yeates, D. K. ; La Salle, J. ; Oakeshott, J. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 8757-8762.

<sup>151</sup> Le malathion et le diazinon sont des insecticides organophosphorés, reconnus pour être neurotoxiques et se fixer irréversiblement à la cholinestérase. Il serait donc intéressant de trouver une alternative moins toxique. Bonner M. R. ; Coble J. ; Blair A. ; Beane Freemann, L. E. ; Hoppin, J. A. ; Sandler, P. D. ; Alavanja, M. C. R. *Am. J. Epidemiol.* **2007**, *166*, 1023-1034.

à l'Hodgsonox, représentant 0.02% de la masse sèche de la plante. Son activité contre la croissance de la larve est caractérisée par un  $LC_{50}$  de 0.27 mg/mL. En comparaison, le diazinon, un insecticide couramment utilisé, donne un  $LC_{50}$  de 0.0016 mg/mL. L'activité de l'Hodgsonox n'est pas aussi efficace mais sa découverte a encouragé le laboratoire de Weavers à poursuivre des recherches pour des analogues plus actifs.

### III.1.2. Étude structurale de la molécule

La structure de la molécule a été identifiée au moyen de diverses analyses.<sup>149</sup> Tout d'abord, la formule moléculaire de l'Hodgsonox, déterminée à partir d'une spectrométrie de masse haute résolution, est  $C_{15}H_{22}O_2$ , soit une masse de 234,1619 Da.

Les auteurs ont pu déduire au moyen d'un spectre IR qu'il n'y avait pas de groupement alcool ou de carbonyle, et que les deux atomes d'oxygène présents correspondaient à des fonctions étherées. Cette dernière supposition est appuyée par une analyse de spectrométrie RMN  $^{13}C$  dont 4 des 15 signaux ont les déplacements chimiques suivants :  $\delta_c$  70.35, 71.87, 73.83 et 81.08 ppm, caractéristiques des groupements alkoxydes.<sup>152</sup> Le spectre  $^{13}C$  indique également la présence de deux doubles liaisons. Une structure tricyclique a également été déduite de cette dernière information, compte tenu du nombre d'insaturations de la structure égal à 5.<sup>153</sup>

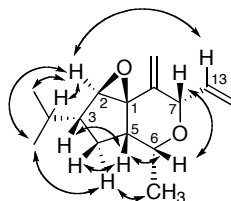
Finalement, des expériences COSY, HMQC et nOe ont permis de déterminer la structure finale de la molécule (Tableau 25). L'étude nOe a permis de déterminer que les protons  $H^3$  et  $H^5$ , ainsi que  $H^7$  et  $H^6$  interagissaient entre eux et donc étaient du même côté du cycle. Il y a un effet nOe entre le proton  $H^2$  et les protons de l'isopropyle, indiquant une position opposée de l'époxyde par rapport au groupement isopropyle.

---

<sup>152</sup> Silverstein, R. M.; Basler, C. G.; Morill, C. T. In *Identification spectrométrique de composés organiques*; De Boeck, 1998.

<sup>153</sup> Pour le calcul du nombre d'insaturations (i) : soit  $C_nH_p$ ,  $i = [(2n+2)-p]/2$ . Dans le cas de l'Hodgsonox,  $i = [(2 \times 15 + 2) - 22]/2 = 5$



**Tableau 25.** Données RMN de l'Hodgsonox X dans CDCl<sub>3</sub><sup>149</sup>

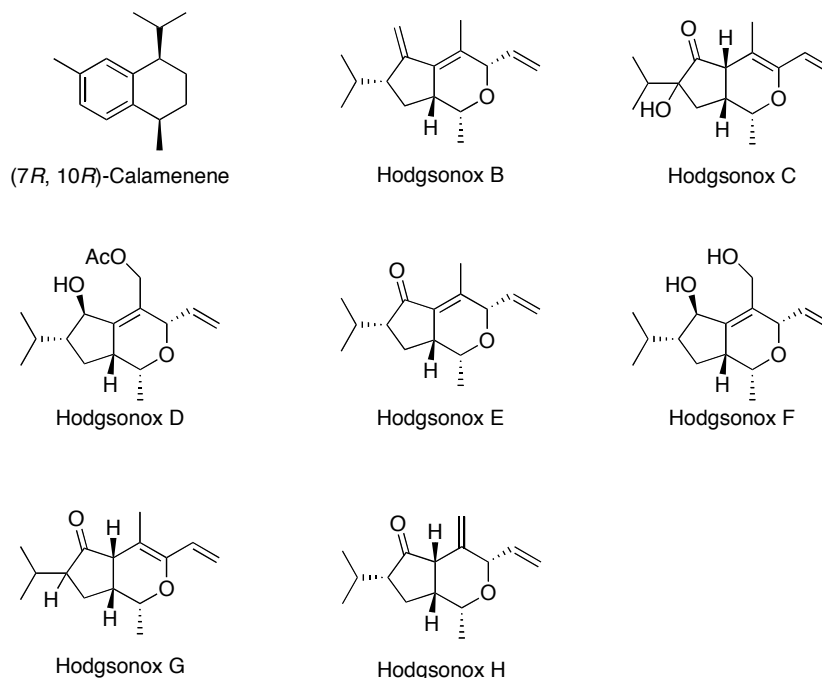
Position (H)	$\delta_C$	$\delta_H$ (m, Hz) <sup>a</sup>	COSY
1	70.35 (s)		
2	73.83 (d)	3.14 (s)	
3	48.17 (d)	1.77 (m)	4a, 4b, 9
4a	33.48 (t)	1.83 (ddd, 7,7,12)	3, 4b, 5
4b		2.00 (ddd, 9,9,12)	3, 4a, 5
5	45.83 (d)	2.12 (ddd, 4,7,9)	4a, 4b, 6
6	71.87 (d)	3.92 (dq, 4,7)	5,12
7	81.08 (d)	4.87 (ddd, 1.5,1.5,6)	13
8	143.55 (s)		
9	29.96 (d)	1.65 (m)	3,10,11
10	20.56 (q)	0.93 (d, 7)	9
11	21.08 (q)	1.00 (d, 7)	9
12	17.65 (q)	1.15 (d, 7)	6
13	138.00 (d)	5.80 (ddd, 17,10,6)	7,14a, 14b
14a	115.39 (t)	5.11 (ddd, 10,1.5,1)	13
14b		5.30 (ddd, 10,1.5,1.5)	13
15a	108.03 (t)	4.87 (br s)	
15b		5.12 (br s)	

a) Déterminé par RMN à 500 MHz

Il est important de noter que ces données spectroscopiques ont permis de déterminer uniquement la structure relative de la molécule, la conformation absolue restant à confirmer.

Les auteurs ont également rapporté la présence d'autres composés dans un échantillon de *L. Hodgsoniae* sec, après 15 mois d'entreposage à température ambiante.<sup>154</sup> Il semble que la molécule de départ, l'Hodgsonox **67**, se dégrade après le procédé d'extraction et de séparation. Sept autres sesquiterpènes ont ainsi pu être identifiés (Figure 9).

<sup>154</sup> Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Hertewich, U.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 825-831.



**Figure 9.** Sesquiterpènes issus d'extrait de *Lepidolaena hodgsoniae*

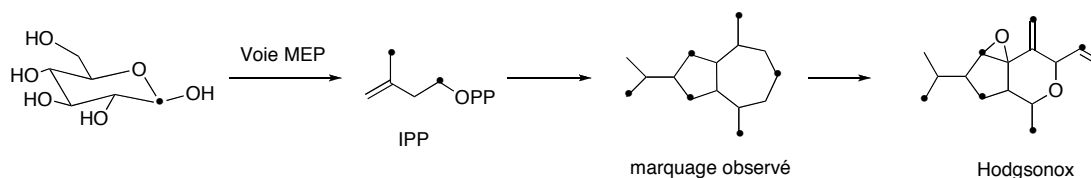
Un des sesquiterpènes identifiés est connu sous le nom de *cis*-(7R,10R)-Calamenene. Les sept autres composés (Hodgsonox B-H) sont de nouvelles structures dérivées de l'Hodgsonox. Mis à part pour l'Hodgsonox H, une isomérisation de la double liaison a pu être constatée dans les molécules isolées pour conduire à une forme endocyclique, plus stable. De plus, ces produits présentent des degrés d'oxydation supplémentaires par rapport à la molécule originale. On remarque ainsi, une ouverture de l'époxyde (Hodgsonox D et F) et une oxydation de l'alcool résultant (Hodgsonox C, E, G et H). Il est ainsi important de souligner qu'une synthèse de l'Hodgsonox devra prendre en compte cette sensibilité à l'oxydation et à l'isomérisation.

### III.1.3. Biosynthèse de l'Hodgsonox

L'origine biosynthétique de ce sesquiterpène unique a été déterminée au moyen d'analyses spectroscopiques de RMN du carbone 13 d'échantillons de culture de *L. hodgsoniae* marqués. L'incorporation de glucose marqué dans une culture de *liverwort* a

permis de déduire que l'Hodgsonox provenait de la voie MEP, puisque 2 carbones marqués ont été identifiés par unité isoprénique (Schéma 25).<sup>155</sup>

**Schéma 25.** Biosynthèse de l'Hodgsonox à partir de glucose marqué



L'Hodsonox **67** serait un des rares exemples, avec l'Anthéculoïde,<sup>156</sup> de sesquiterpènes biosynthétisés par une voie MEP. De manière plus générale, la biosynthèse des sesquiterpènes implique la voie du mévalonate (MVA),<sup>157</sup> comportant un carbone marqué supplémentaire sur l'unité isoprénique.

## III.2. Travaux préalables en vue de la synthèse de l'Hodgsonox

### III.2.1. Synthèses rapportées par le groupe du Pr Weavers

L'activité prometteuse de l'Hodgsonox sur l'inhibition de la croissance des larves de la mouche *Lucida cuprina* a incité l'équipe du Pr. Weavers à synthétiser le cycle pyranique de la molécule. Une réaction d'époxydation de la double liaison disubstituée du cycle ayant montré une perte de l'inhibition permet de penser que le motif diallylique est impliqué dans l'activité insecticide de la molécule. Le groupe néozélandais a donc entrepris de synthétiser le cycle porteur des deux doubles liaisons terminales, afin de pouvoir étudier son activité sur la croissance de la larve.<sup>158</sup>

Diverses voies de synthèse ont été envisagées par le groupe de Weavers. La première stratégie est basée sur une fermeture de cycle par départ d'un halogénure (Schéma 26). Une réaction de bromation du propénal, suivie d'une protection de

<sup>155</sup> Barlow, A. J.; Lorimer, S. D.; Morgan, E. R.; Weavers, R. T. *Phytochemistry* **2003**, 63, 25-29.

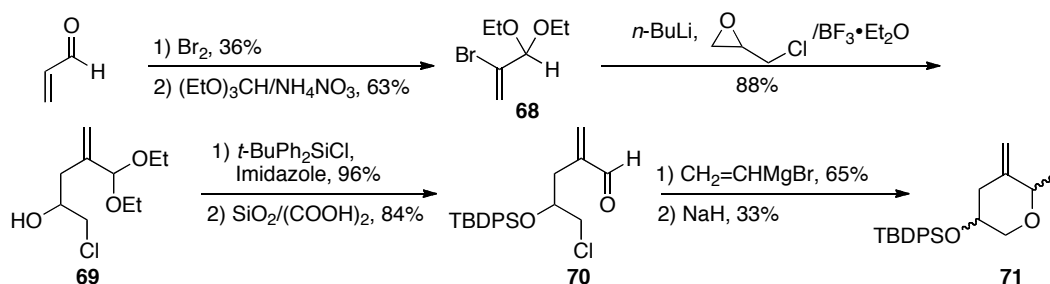
<sup>156</sup> van Klink, J.; Becker, H.; Andersson, S.; Boland, W. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1503-1508.

<sup>157</sup> Canem D. E. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1089-1103.

<sup>158</sup> Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2470-2475.

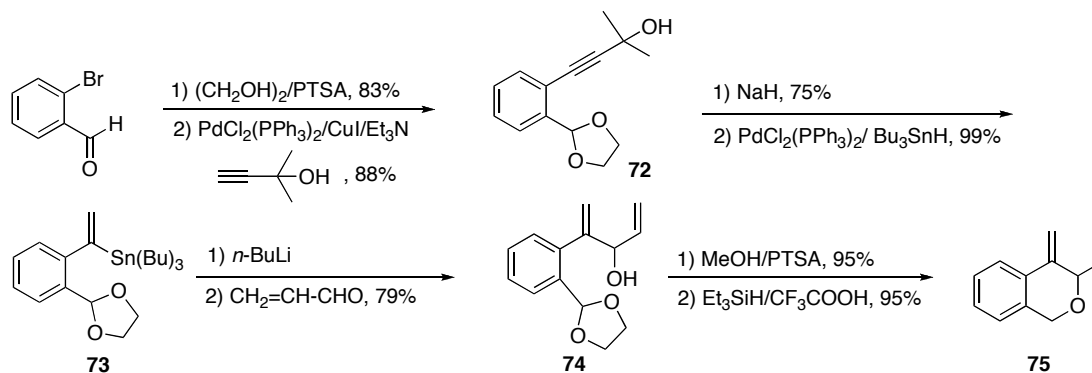
l'aldéhyde par un acétal permet de préparer le composé **68**. Celui-ci est soumis à une lithiation et le composé vinylique de lithium réagit ensuite avec l'épichlorohydrine pour donner le dérivé chloré **69**. Après protection de l'alcool secondaire par un silane et déprotection de l'aldéhyde, l'ajout de bromure de vinylmagnésium permet d'obtenir un mélange de diastéréoisomères de l'alcool diallylique. Le tétrahydropyrane **71** désiré est finalement obtenu par une cyclisation induite par ajout de NaH. Malheureusement, le rendement de la cyclisation est relativement bas (33%) et cette voie de synthèse donne un mélange de composés *cis* et *trans*.

**Schéma 26.** Synthèse du dérivé tétrahydropyranique diallylique



Afin d'apporter une amélioration à la préparation du cycle tétrahydropyranique, le groupe de Weavers a proposé une autre synthèse basée sur l'utilisation d'un cycle aromatique fusionné au tétrahydropyrane, permettant de rigidifier la structure afin de faciliter la cyclisation (Schéma 27).

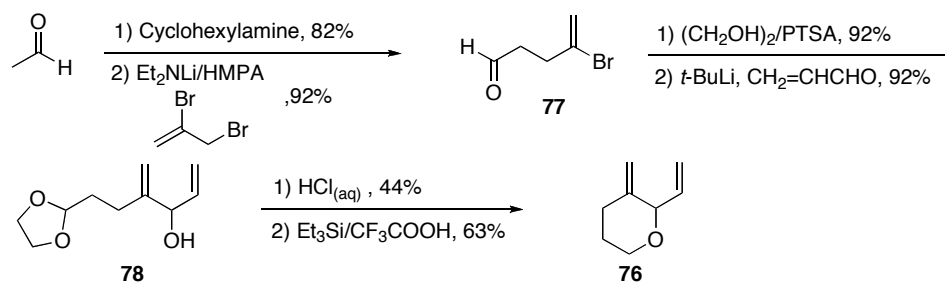
**Schéma 27.** Synthèse du 2-vinyl-3-méthylènetetrahydropyrane fusionné à un benzène



Un couplage du 2-bromobenzaldéhyde protégé comme un acétal cyclique avec le 2-méthyl-3-butyn-2-ol, selon la méthode de Hiyama,<sup>159</sup> permet de former l'alcyne hydroxylé **72** avec un rendement de 88%. L'addition de NaH suivie de la distillation d'acétone aboutit à la préparation d'un alcyne terminal qui est hydrostannylé avec un très bon rendement (99%) en utilisant le complexe  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  et de l'hydrure de tributylétain. La transmétallation du composé stannylé par le butyllithium, suivi de l'addition sur le propénal, forme l'alcool diallylique **74** avec 79% de rendement. Enfin, la cyclisation est induite par addition de MeOH dans des conditions acides, suivit du traitement par du triéthylsilane en présence d'acide trifluoroacétique permet d'obtenir le composé **75** avec un très bon rendement.

Parallèlement aux synthèses préalablement décrites, le groupe de Weavers a également préparé le composé diallylique **76** non substitué (Schéma 28).

**Schéma 28.** Synthèse du 2-vinyl-3-méthylènetétrahydropyrane



Les auteurs se sont inspirés des travaux de Kozmin<sup>160</sup> pour synthétiser le bromure de vinyle **77** protégé, qu'ils soumettent à une réaction de lithiation suivie de l'addition sur le propénal. Une hydrolyse de l'acétal forme un hémiacétal qui est ensuite traité par du triéthylsilane et du TFAA pour conduire au composé cyclisé **76**.

Les unités tétrahydropyraniques préalablement présentées n'ont, à ce jour, pas été testées sur la croissance de la larve *Lucida cuprina*. Bien que correspondant à une partie du squelette de la molécule de l'Hodgsonox, les cycles tétrahydropyraniques diallyliques précédemment synthétisés ne sont qu'une version simplifiée de la molécule cible. La

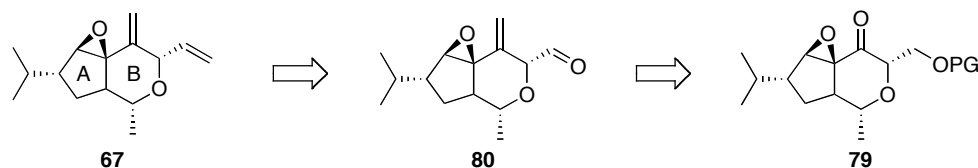
<sup>159</sup> Hiyama, T. ; Wakasa, N. ; Ueda, T. ; Kusumoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 640-642.

<sup>160</sup> Kosmin, S. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 755-758.

fonctionnalisation du cycle représenterait de nombreuses étapes supplémentaires et nécessiterait également de prendre en compte la stéréochimie relative de la molécule.

La structure originale de la molécule, ainsi que la présence des deux doubles liaisons terminales ont incité le groupe de recherche du Pr. Lebel à relever le défi de synthétiser ce tricycle afin de tester la réaction de méthylation catalysée par un métal de transition, développée au sein du groupe.<sup>47,54</sup> En effet, il serait intéressant de former la structure diallylique de l'Hodgsonox avec des conditions connues pour être relativement douces. Les différents sesquiterpènes obtenus à partir d'un échantillon de *Lepidolaena hodgsoniae* mettent en évidence que l'Hodgsonox est une molécule sensible, notamment aux conditions acides. Ainsi, différentes voies de rétrosynthèse ont été imaginées dans le but de former une molécule tricyclique comportant des groupements carbonylés pouvant être méthylénés de façons successives et lors des dernières étapes, évitant des manipulations de groupements fonctionnels ultérieurs (Schéma 29). Une première méthylation pourrait être envisagée sur un dérivé  $\alpha,\alpha'$ -dihydroxycétone **79**, suivit de la formation d'un aldéhyde **80** énolisable et enfin son oléfination.

**Schéma 29.** Premières étapes rétrosynthétiques de l'Hodgsonox



Plusieurs stratégies sont envisageables pour obtenir l'Hodgsonox. En effet, la présence de trois cycles permet de scinder la molécule en trois parties, dont deux principales : une partie A représente le cycle à cinq chaînons et une partie B le pyrane, l'époxyde pouvant finalement être obtenu à partir d'une double liaison sur la partie A. Le chemin synthétique peut débuter par la préparation du cycle A ou B. La synthèse pourrait ensuite être complétée en ajoutant l'autre partie au moyen d'une cyclisation. Une première rétrosynthèse basée sur la formation préalable du cycle B sera d'abord présentée : il s'agit d'une partie des travaux de thèse d'Alexandre Clavel,<sup>161</sup> premier

<sup>161</sup> Clavel, A. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2006.

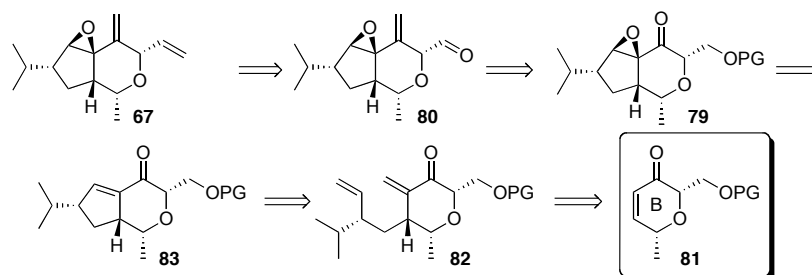
étudiant au doctorat à avoir entrepris la synthèse de l'Hodgsonox. Une seconde rétrosynthèse consistant à la formation simultanée des cycles A et B sera également mentionnée, présentant les travaux actuels de Nicolas Lévaray, étudiant au doctorat. Finalement, une dernière voie, impliquant la formation préalable du cycle A sera décrite et introduira les travaux décrits dans cette thèse.

### III.2.2. Rétrosynthèses proposées pour la synthèse de l'Hodgsonox

#### a) Rétrosynthèse A via un dérivé glucal

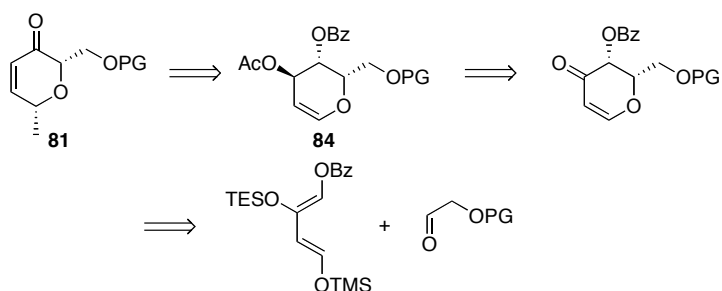
Nous présenterons tout d'abord un résumé des travaux d'Alexandre Clavel menant vers la synthèse de l'Hodgsonox. La formation du cycle B (**81**) à 6 chaînons a tout d'abord été envisagée pour ensuite y additionner, de façon conjuguée, une chaîne alkyle comportant le substituant *isopropyle* chiral nécessaire. Une fermeture de cycle du composé **82**, suivie d'une époxydation diastéréosélective sur l'énone **83** permettrait d'obtenir le tricycle **79**, substrat précurseur de la réaction de méthylation (Schéma 30).

**Schéma 30.** Rétrosynthèse A via la formation préalable du cycle B

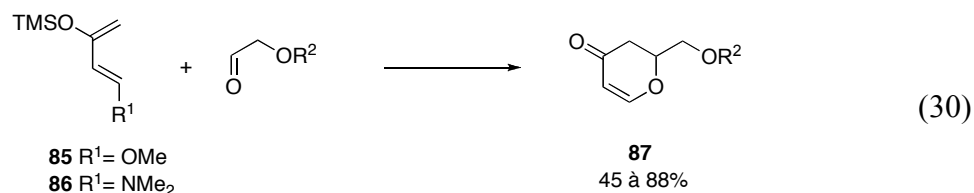


La formation du cycle B a fait l'objet de nombreuses études lors de la thèse d'Alexandre Clavel. En effet, différentes voies synthétiques ont été explorées, notamment la synthèse du pyrone par une réaction d'hétéro Diels-Alder (Schéma 31 et 33) mais aussi à partir du D-glucal.

**Schéma 31.** Rétrosynthèse pour la formation du dérivé pyrone via une réaction d'hétéro Diels-Alder



Le premier but du laboratoire était de former le cycle B à partir d'un dérivé du glucal, lequel serait obtenu au moyen d'une réaction asymétrique d'hétéro Diels-Alder.<sup>162</sup> Une réaction de substitution nucléophile indirecte d'ordre 2 ( $S_N2'$ ) sur le dérivé acétate allylique **84** permettrait d'établir la stéréochimie relative *cis* de la pyrone 2,6-disubstituée.<sup>163</sup> La réaction de cycloaddition a été effectuée avec le diène de Danishefsky **85** et le diène de Rawal **86** sur des aldéhydes non activés, pour donner des composés dihydropyranes avec des rendements compris entre 45 et 88% (Équation 30). L'utilisation de complexes tridentates de chrome (III), rapportés par le groupe de Jacobsen, a permis d'obtenir des excès énantiomériques de 83%.



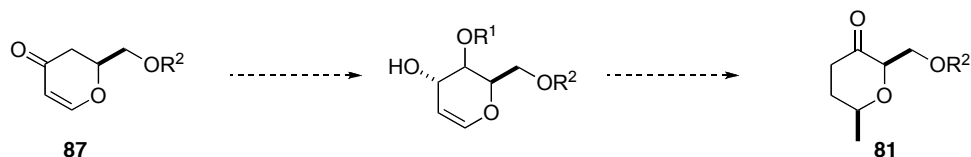
La formation du cycle B *via* des réactions d'hydroxylation ou d'oxydation du composé **87** a été infructueuse (Schéma 32). En effet, une dégradation des produits était observée quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées.

<sup>162</sup> Pour des références sur les réactions d'hétéro Diels-Alder, voir : a) Dossetter, A. G. ; Jamison, T. F. ; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2398-2400. b) Thompson, C. F. ; ; Jamison, T. F. ; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10482-10483. c) Thompson, C. F. ; ; Jamison, T. F. ; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9974-9983. d) Liu, P. ; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10772-10773.

<sup>163</sup> a) Maruoka, K. ; Nonoshita, K. ; Itoh, T. ; Yamamoto, H. ; *Chem. Lett.* **1987**, 16, 2215-2216. b) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8545-8599. c) Deshpande, P. P. ; Price, K. N. ; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 455-458. d) Du, Y. ; Linhardt, R. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 9913-9959.

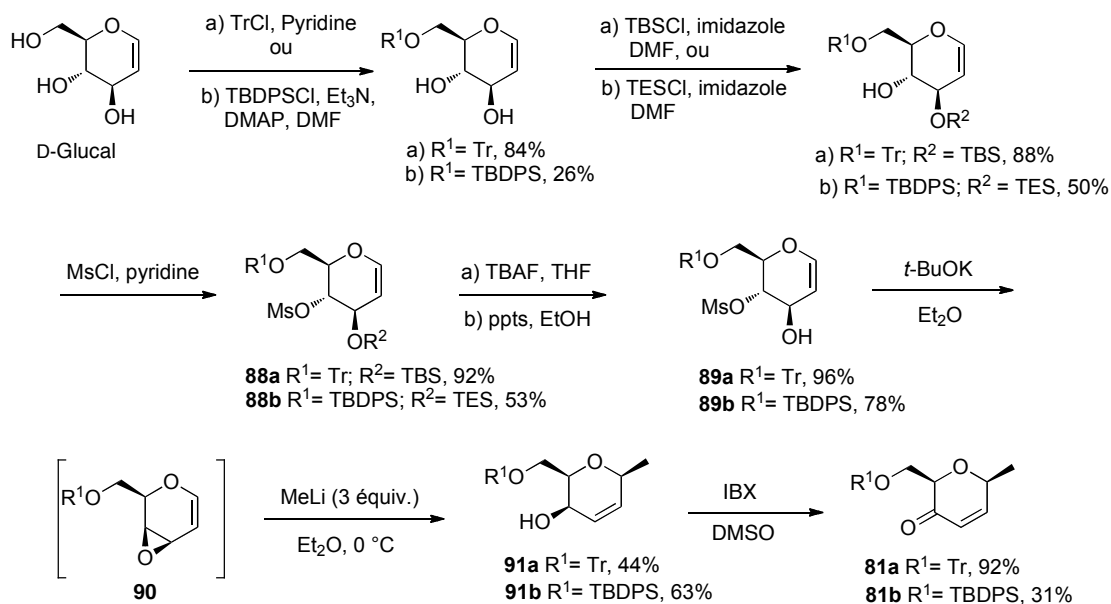


**Schéma 32.** Accès au dihydropyrane B par réaction d'hydroxylation du composé **87**

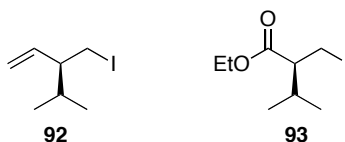


La synthèse du dihydropyrane *cis* 2,6-disubstitué a également été réalisée à partir du D-glucal (Schéma 33). Différents jeux de protections-déprotections du D-glucal ont permis de former le mésylate 3,6-di-*O*-protégé **88**, qui a été soumis à un traitement au fluorure de tétrabutylammonium pour donner l'hydroxymésylate **89**. Ensuite, un traitement par le *tert*-butoxyde de potassium a permis de déplacer le groupement mésylate, formant *in situ* l'époxyde **90**. Ce dernier a été directement soumis à l'addition de méthyllithium dans l'éther éthylique à 0 °C pour former le produit de *C*-glycosylation **91** avec un bon rendement et une très bonne diastéréosélectivité. Finalement le cycle B est obtenu par oxydation de l'alcool allylique par traitement à l'IBX. Le composé protégé par un groupement triphénylméthyle est transformé avec un très bon rendement, alors que le composé protégé avec un silane semble plus sensible aux conditions acides de l'oxydation. Le groupement triphénylméthyle permet d'obtenir un produit solide facile à manipuler et stable à l'air.

**Schéma 33.** Formation du dihydropyrane *cis* 2,6-disubstitué à partir du D-glucal



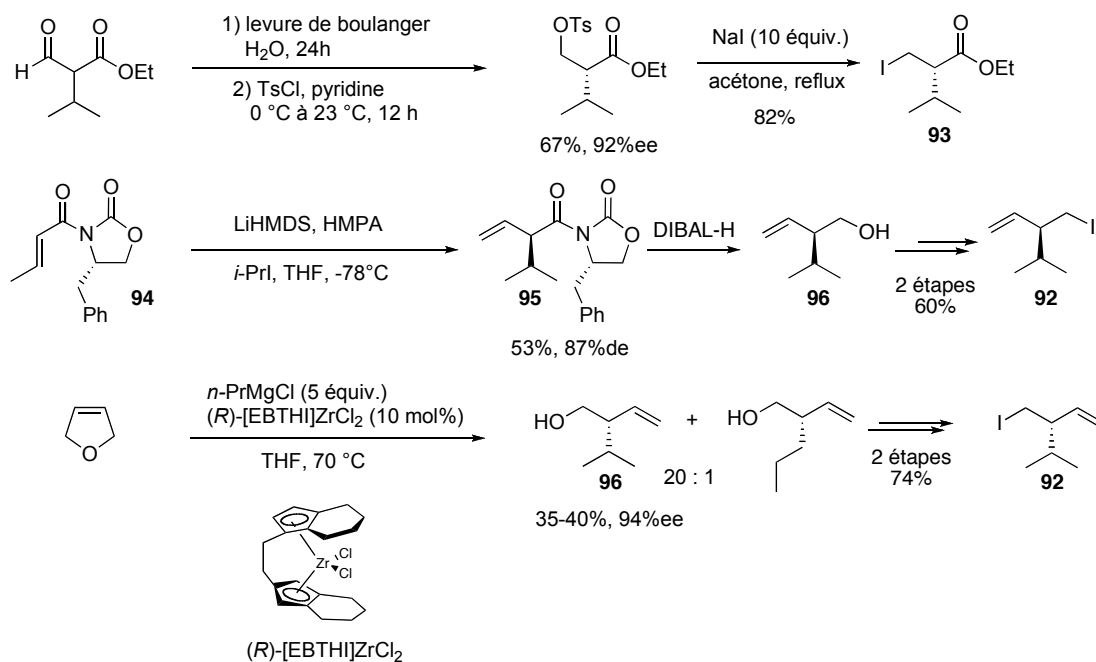
Le cycle B en main, le prochain but était de former le cycle A, par addition conjuguée d'une chaîne contenant le groupement *isopropyle*. Dans un premier temps, les efforts d'Alexandre Clavel ont été concentrés sur la synthèse de substrats chiraux **92** et **93**, portant l'*isopropyle* (Figure 10). L'iode a été choisi afin de promouvoir l'échange halogène-métal rendant le composé réactif pour une addition conjuguée. La double liaison terminale ou l'ester, qui peut être transformé en aldéhyde, permettront la cyclisation du cycle A avec formation d'une double liaison.



**Figure 10.** Dérivés iodés **92** et **93**

Différentes stratégies de synthèse ont été testées, notamment des dédoublements cinétiques, des réactions diastéréosélectives ou énantiosélectives. Quelques exemples de ces essais sont répertoriés dans le Schéma 34.

**Schéma 34.** Résumé des synthèses de composés chiraux comprenant l'*isopropyle*



Un dédoublement cinétique dynamique<sup>164</sup> à l'aide d'une enzyme, a permis d'obtenir le dérivé **93** énantioenrichi avec un rendement global sur trois étapes de 55% et un excès énantiomérique de 92%. Cependant, la mise en œuvre d'une telle réaction à grande échelle, est difficilement envisageable étant donné les quantités de levure et de solvant nécessaires (5g/ mmol ; 20 mL). Une alkylation diastéréosélective<sup>165</sup> selon la méthode d'Evans<sup>165e</sup> sur l'oxazolidinone **94** a permis d'obtenir le composé **95** avec un rendement moyen de 53% et une diastéréosélectivité de 87%. L'alcool **96** obtenu par la réaction de réduction étant trop volatil pour être purifié correctement, a été utilisé brut pour la formation du dérivé iodé avec un rendement global de 60%. Finalement, la formation du composé **96** en une seule étape a été réalisée avec les conditions rapportées par Hoveyda.<sup>166</sup> L'ouverture du 2,5-dihydropyrane par l'organomagnésien approprié, catalysée par un complexe de zirconium,<sup>167</sup> a fourni 30% de l'alcool homoallylique substitué par un groupement *isopropyle* avec un excès énantiomérique supérieur à 99%. Le dérivé iodé **92** a ainsi été obtenu en 3 étapes avec un rendement global de 21% par cette dernière méthode. Une fois le substrat en main, une addition conjuguée a été réalisée sur le synthon B (Équation 31).

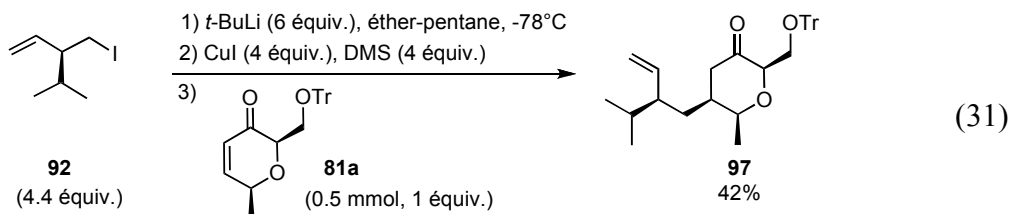
---

<sup>164</sup> Pour des références sur des dédoublements cinétiques dynamiques employant de la levure de boulanger comme source d'enzyme, voir : a) Nakamura, K.; Miyai, T.; Ushio, K.; Oka, S.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2089-2093. b) Kawai, Y.; Tsujimoto, M.; Kondo, S.; Takanobe, K.; Nakamura, K.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 524-528. c) Kawai, Y.; Kondo, S.; Tsujimoto, M.; Nakamura, K.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2244-2247.

<sup>165</sup> Pour des références sur les alkylations diastéréosélectives avec des auxiliaires chiraux, voir : a) Schmierer, R.; Grotmeier, G.; Helmchen, G.; Selim, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 207-208. b) Helmchen, G.; Selim, A.; Dorsch, D.; Taufer, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3213-3216. c) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5885-5888. d) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969-2004. e) Evans, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1063-1072. f) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603-5606. g) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6009-6010. h) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884. i) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777. j) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902. k) Boucard, V.; Sauriat-Dorizon, H.; Guibe, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7275-7290.

<sup>166</sup> a) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P.; Houri, A. F.; Xu, Z. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6692-6697. b) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4237-4244. c) Morken, J. P.; Didiuk, M. T.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6997-6998. d) Houri, A. F.; Xu, Z. M.; Cogan, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943-2944.

<sup>167</sup> a) Wild, F.; Wasiucionek, M.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *288*, 63-67. b) Grossman, R. B.; Doyle, R. A.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1991**, *10*, 1501-1505.

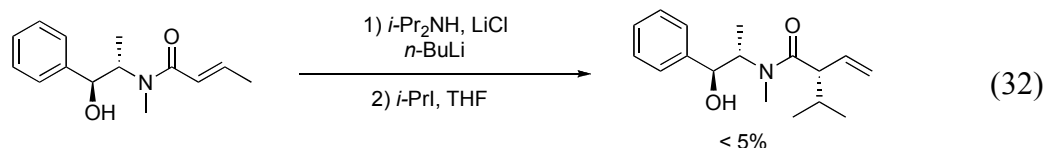


L'addition conjuguée du composé iodé sur le synthon B a permis d'obtenir le composé **97** avec un rendement de 42%. Il est important de noter que la quantité nécessaire de cuprate s'élève à 4.4 équivalents et que celui-ci doit être fraîchement préparé. Une possible chélation du métal aux atomes d'oxygène du dihydropyrane pourrait expliquer l'absence de réaction quand le cuprate est utilisé en quantité stœchiométrique.

Les travaux d'Alexandre Clavel se sont arrêtés à cette addition conjuguée, permettant d'espérer de réaliser la fin de la synthèse rapidement.

Afin de continuer les travaux d'Alexandre Clavel et comme première contribution à ce projet, j'ai reproduit l'alkylation de Evans sans réussir à obtenir de meilleur résultat. La quantité élevée de cuprate nécessaire à la réaction et les faibles rendements globaux obtenus pour synthétiser le dérivé iodé, nous ont incité à réaliser un autre essai d'addition diastéréosélective pour tenter d'améliorer le rendement et la diastéréosélectivité pour la préparation du dérivé iodé. Nous avons donc entrepris de tester une autre approche pour introduire le groupement isopropyle. L'auxiliaire de Myers,<sup>168</sup> dérivé de la pseudo-éphédrine, ne nous a malheureusement donné qu'une très faible conversion (Équation 32).

<sup>168</sup> Pour des références sur l'auxiliaire de Myers, voir : a) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361-9362. b) Myers, A. G.; McKinstry, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2428-2440. c) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Kopecky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3623-3626. d) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511. e) Reddy, G. V.; Rao, G. V.; Sreevani, V.; Iyengar, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 953-954. f) Keck, G. E.; Knutson, C. E.; Wiles, S. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 707-710. g) Testa, M. L.; Hajji, C.; Zaballos-Garcia, E.; Garcia-Segovia, A. B.; Sepulveda-Arques, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, *12*, 1369-1372. h) Etxebarria, J.; Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L.; Ruiz, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8790-8800.



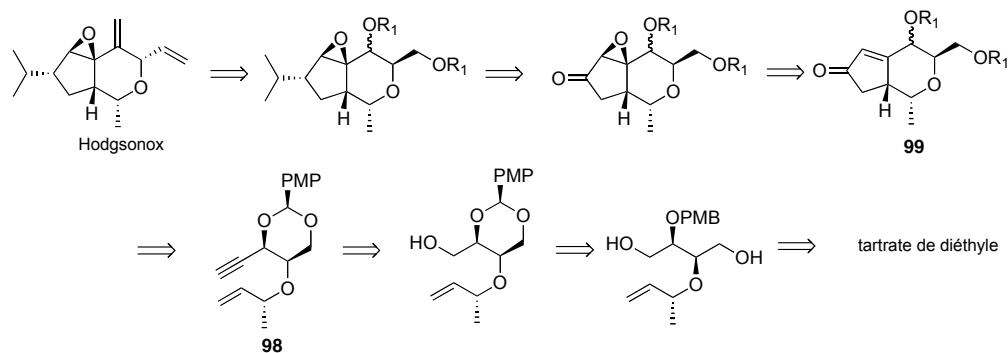
La difficulté à obtenir de bons résultats pour l'addition de l'isopropyle peut être expliquée par l'encombrement stérique de celui-ci. La quantité élevée de cuprate nécessaire à la réaction d'addition conjuguée et la difficulté d'obtenir le dérivé iodé en quantités suffisantes nous ont incité à nous tourner vers une autre voie de synthèse.

Parallèlement aux travaux d'Alexandre Clavel, Nicolas Lévaray, étudiant au doctorat dans le groupe du Pr. Lebel, a imaginé la rétrosynthèse B visant à former en une seule étape le bicyclic constituant le corps de la molécule cible.

#### b) Rétrosynthèse B via une réaction de Pauson-Khand

La voie de rétrosynthèse B est basée sur une réaction de Pauson-Khand,<sup>169</sup> pour former les cycles A et B simultanément (Schéma 35).

**Schéma 35.** Rétrosynthèse B basée sur la réaction de Pauson-Khand



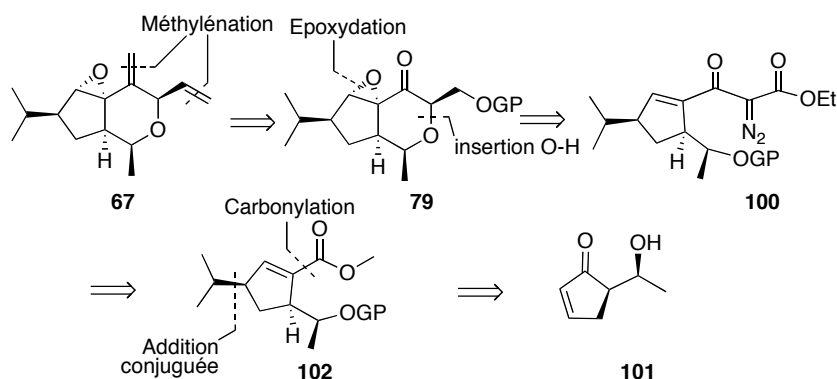
<sup>169</sup> a) Pauson, P. L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855-5860. b) Schore, N. E. *Org. React.* **1991**, *40*, 1-90. c) Schore, N. E. In *Comp. Org. Synth.*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 5., 1037-1064. d) Geis, O.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 911-914. e) Chung, Y. K. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 297-341. f) Sugihara, T.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1589-1595. g) Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800-1810. h) Blanco-Urgoiti, J.; Anorbe, L.; Perez-Serrano, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32-42. i) Gibson, S. E.; Lewis, S. E.; Mainolfi, N. J. *Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3873-3890. j) Shibata, T. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2328-2336. k) Green, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6053-6062. l) Scheuermann, C. J.; Ward, B. D. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1850-1880. m) Soderberg, B. C. G. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 57-133.

L'intérêt de cette voie de synthèse réside dans sa convergence. En partant d'un réactif commercial, le tartrate de diéthyle, protégé par un seul groupement comme le PMB, Nicolas Lévaray forme le composé **98**, comportant une fonction alcyne et un alcène au moyen d'une réaction de  $S_N2'$  et d'une réaction de type Seyfert-Gilbert. Une réaction de Pauson-Khand permet d'obtenir le bicyclic **99**, un solide pouvant être entreposé. À ce jour, la suite de la synthèse consiste à placer le groupement *isopropyle* après avoir réalisé une époxydation. L'addition du groupement *isopropyle* au moyen d'un couplage constitue un défi, puisqu'aucune réaction de ce type en présence d'un époxyde en  $\alpha$  n'est connue. Une fois cette étape réalisée, des étapes de déprotection et d'oxydation des alcools en groupements carbonyles permettront d'obtenir le substrat sur lequel la réaction de méthylation est prévue pour conduire à l'Hodgsonox.

*c) Rétrosynthèse C via une réaction d'insertion O-H*

La difficulté des synthèses préalablement présentées repose sur l'introduction du groupement *isopropyle* avec la bonne stéréochimie. Pour pallier ce problème, une troisième alternative a été envisagée, consistant à introduire ce groupement encombré dès les premières étapes de la synthèse. La rétrosynthèse planifiée repose sur la formation d'un cycle à 5 chaînons **100** portant le groupement *isopropyle*, qui sera le précurseur d'une réaction d'insertion dans un lien O-H pour obtenir le cycle B et former ensuite le bicyclic **79** (Schéma 36).

**Schéma 36.** Rétrosynthèse basée sur la formation préalable du cycle A



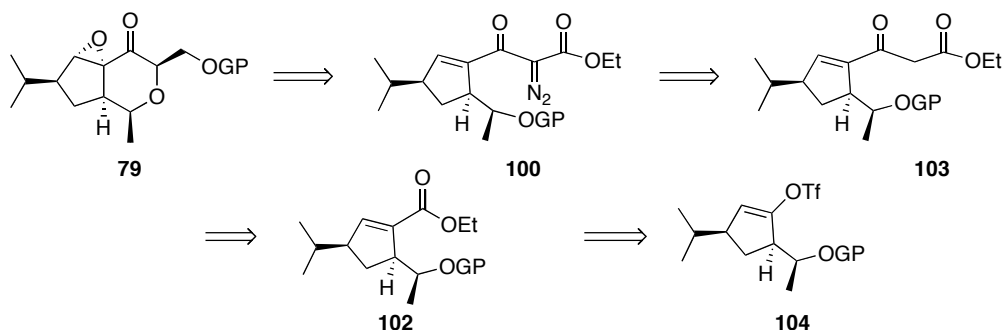
L'introduction du groupement *isopropyle* est planifiée afin qu'elle puisse être réalisée au moyen d'une réaction d'addition conjuguée sur la cyclopenténone substituée **101**. Une réaction de carbonylation permettra d'obtenir le composé **102** qui pourra être le point de départ de la formation d'un céto-ester. Enfin, la formation d'un dérivé diazoté **100** permettra de réaliser par la suite une réaction d'insertion dans un lien O-H pour former le cycle dihydropyrane B. Pour finir, des réactions de déprotection et d'oxydation mèneront au produit qui sera soumis à une réaction de méthylation.

## Chapitre 4

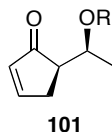
### *Vers la synthèse de l'Hodgsonox*

La stratégie envisagée au cours de cette thèse pour la synthèse de l'Hodgsonox est basée sur la formation d'un cycle à 5 chaînons **103**, substitué par une chaîne cétoester, qui pourra ensuite être soumise à une réaction d'insertion dans un lien O-H après mise en place d'un groupement diazoïque (Schéma 37). La formation du composé cétoester **103** pourra être réalisée rapidement à partir d'un ester **102**, par condensation avec l'énolate de l'acétate d'éthyle.<sup>170</sup> L'obtention du composé estérifié se fera par réaction de carbonylation sur le substrat **104** au moyen d'une réaction de couplage sous atmosphère de monoxyde de carbone.

**Schéma 37.** Rétrosynthèse détaillée pour la formation du bicyclic



La première étape clé de cette synthèse repose sur la formation préalable de la cyclopenténone **101** substituée en alpha par un groupement acétyl (Figure 11). Le défi synthétique de ce synthon est dû au fait que la stéréochimie *syn* des deux centres chiraux doit impérativement être respectée.



**Figure 11.** Cyclopenténone **101** substituée en  $\alpha$

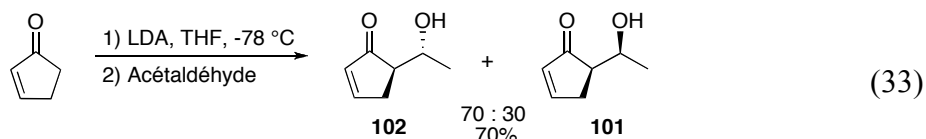
<sup>170</sup> Stoll, M. ; Flament, I. *Helv. Chim. Acta*, **1969**, 52, 1996-2003.



Le reste de la molécule sera ensuite élaboré de façon diastéréosélective vis-à-vis de ces deux centres.

#### IV.1. Synthèse de la cyclopenténone substituée **101**

La 2-cyclopentén-1-one étant un produit commercial,<sup>171</sup> il aurait été intéressant de réaliser une réaction d'aldolisation<sup>172</sup> sur l'acétaldéhyde afin de former le composé **101**. Cependant, la stéréosélectivité de cette réaction est faible pour l'obtention du composé *syn* pour ce type de substrats. En effet, de manière générale, les énolates *E* donnent préférentiellement une stéréochimie *anti*. La diastéréosélectivité est plus faible que pour les énolates *Z*, qui donnent une conformation *syn* de façon majoritaire, et dépend de l'encombrement des dérivés carbonylés.<sup>173</sup> Il y a peu d'exemples de réactions d'aldolisation de cyclopenténones. Brown *et al.* ont montré que la formation d'un énolate de lithium sur la 2-cyclopentén-1-one et sa condensation sur l'acétaldéhyde donnait de façon majoritaire le produit *anti* **102** (Équation 33).<sup>174</sup>



L'ajout de complexes métalliques dérivés du zirconium comme le réactif de Schwartz,<sup>175</sup>  $\text{ZrCp}_2\text{Cl}_2$ , permet de générer un énolate de zirconium qui conduit à une inversion de la diastéréosélectivité, favorisant l'isomère *syn* pour les composés acycliques.<sup>176</sup> Cependant, pour les composés cycliques, aucun exemple n'a été rapporté. Des réactions

<sup>171</sup> La 2-cyclopentén-1-one est commercialisée notamment par la compagnie Sigma-Aldrich au prix de de 80.50\$CND les 5g.

<sup>172</sup> Mahrwald, R. In *Modern Aldol Reactions*; Wiley-VCH GmbH: Weinheim, 2004.

<sup>173</sup> a) Fellmann, P.; Dubois, J.-E. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1343-1347. b) Heathcock, C. H. *Science* **1981**, *214*, 395-400. c) Heathcock, C. H.; in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Part B, Ed.: Morrison J. D., Academic Press, New York, 1984, Chap. 2.

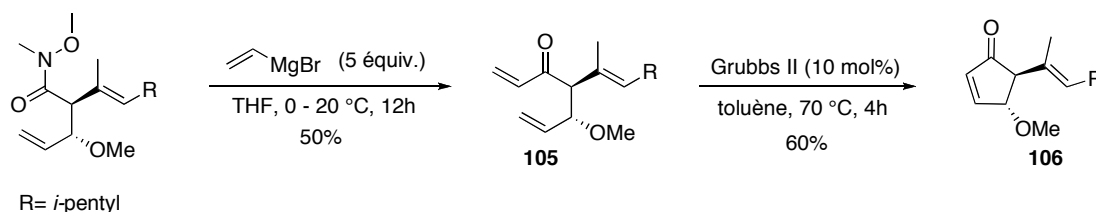
<sup>174</sup> Brown, D. W.; Campbell, M. M.; Taylor, A. P.; Zhang, X.-A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 985-988.

<sup>175</sup> Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116

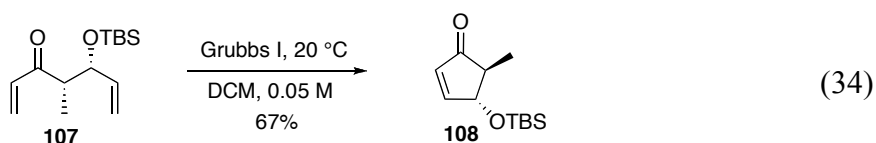
<sup>176</sup> Evans, D. A.; McGee, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3975-3978.

d'aldolisation dirigées par des systèmes d'organocatalyse sont également connues.<sup>172,177</sup> Cependant aucun exemple ne correspond aux réactions de condensation aldolique sur des cyclopenténones. La nécessité d'obtenir une bonne diastéréosélectivité en faveur du composé *syn*, nous a incité à nous tourner vers une autre stratégie, plus efficace. Bien que la rapidité d'une réaction d'aldolisation ne soit pas négligeable pour obtenir le produit **101** en une seule étape, la difficulté à obtenir la bonne stéréochimie, nous a incité à repenser la formation du cycle à 5 chaînons. Il a donc été envisagé de commencer par fixer les deux centres chiraux, puis de former le cycle au moyen d'une réaction de métathèse à partir d'un diène. Cette approche est d'autant plus intéressante que la formation de cyclopenténones par fermeture de cycle est connue et a été rapportée par quelques groupes (Schéma 38 ; Équation 34).<sup>178</sup>

**Schéma 38.** Formation d'une cyclopenténone basée sur une réaction de métathèse<sup>178a</sup>



Par exemple, il a été montré que l'addition de bromure de vinyle magnésium sur un dérivé d'amide de Weinreb permet d'obtenir le diène **105**, lequel est soumis à l'action du catalyseur de Grubbs de seconde génération (II), donnant la cyclopenténone **106**, avec un rendement de 60%.<sup>178a</sup>

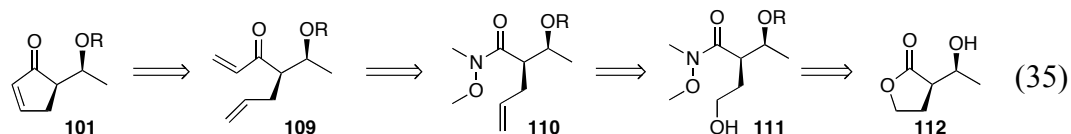


<sup>177</sup> Pour des références sur les réactions d'aldolisation d'organocatalyse, voir : a) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569.

<sup>178</sup> Pour des exemples sélectionnés de formation de cyclopenténones par réactions de métathèse, voir : a) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784. b) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Zuercher, W. J.; Choy, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8499-8509. c) Weaving, R.; Roulland, E.; Monneret, C.; Florent, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2579-2581. d) Guerra, J. *Synlett* **2003**, 423-424. e) Funel, J. A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4555-4558. f) Rodeschini, V.; Van de Weghe, P.; Tarnus, C.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6691-6695.

Le groupe du Pr. Prunet utilise quant à lui, le catalyseur de Grubbs de première génération (I) pour réaliser la réaction de métathèse sur le composé diène **107** formant la cyclopenténone **108** avec un rendement de 67% (Équation 34).<sup>178b</sup>

Notre premier objectif était donc de synthétiser le diène **109**, précurseur de la cyclopenténone **101** désirée pour la réaction de fermeture de cycle (Équation 35).



La rétrosynthèse envisagée pour former le diène **109** est basée sur l'ouverture de la lactone **112**, dont les deux centres stéréogéniques seront préalablement mis en place. L'alcool **111** sera ensuite transformé en alcène **110**, puis en diène **109**.

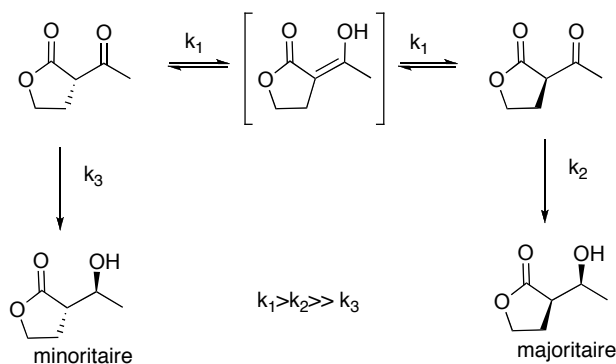
#### IV.1.1. Mise en place de la stéréochimie

L'hydrogénation asymétrique utilisant l'hydrogène moléculaire est une des méthodes les plus efficaces pour la construction de composés chiraux.<sup>179</sup> De nombreux travaux ont été entrepris durant les dix dernières années pour améliorer les résultats, et la découverte de catalyseurs asymétriques dans lesquels des métaux de transitions sont liés à des ligands phosphorés chiraux a permis une forte avancée dans ce domaine. L'importance des

<sup>179</sup> Pour des références sur les hydrogénations asymétriques, voir : a) Noyori, R.; Kitamura, M. In *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R.; Springer: Berlin, 1989; Vol. 5. 115 b) Takaya, H.; Ohta, T.; Noyori, R. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I.; VCH: New York, 1993. 1 c) Ohkuma, T.; Noyori, R. In *Transition Metals for Organic Synthesis : Building Blocks and Fine Chemicals* Beller, M., Bolm, C.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Vol. 2. 25 d) Brown, J. M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 1. 121 e) Blaser, H. U.; Spindler, F. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 1. 247 f) Ohkuma, T.; Noyori, R. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 1. 199. g) Halterman, R. L. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 1. 183. h) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I.; Wiley-VCH: New York, 2000. 1 i) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73. j) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1999-2007. k) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022. l) Chi, Y.; Tang, W.; Zhang, X. In *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; Evans, P. A.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. 1-32.

réactions d'hydrogénation asymétrique a été reconnue par la communauté scientifique par la remise du Prix Nobel de Chimie aux Professeurs Noyori et Knowles en 2001.<sup>179b,c</sup> Pour la formation du composé **112**, nous nous sommes particulièrement intéressés aux travaux de Mashima *et al.* sur l'hydrogénation asymétrique des cétones  $\beta$ -substituées.<sup>180</sup> Les auteurs rapportent la formation diastéréosélective et énantiosélective de la dihydro-3-(1-hydroxyéthyl)furan-2(3*H*)-one (**112**) à partir de la  $\delta$ -acétylbutyrolactone racémique au moyen d'un dédoublement cinétique dynamique (Équation 35). Le concept de dédoublement cinétique dynamique est reconnu pour être un outil important dans la préparation de composés énantioenrichis.<sup>181</sup> À l'instar des dédoublements cinétiques classiques qui ne permettent de faire réagir que 50% du produit de départ, les dédoublements dynamiques peuvent transformer totalement le produit désiré. Elles sont basées sur l'équilibre rapide entre les deux énantiomères du composé racémique (Schéma 39). Les vitesses de réaction des deux énantiomères sont différentes ( $k_2 \gg k_3$ ), favorisant la transformation d'un seul énantiomère. Pour que la transformation soit efficace, il faut que la vitesse d'épimérisation soit supérieure à la vitesse de transformation des produits.

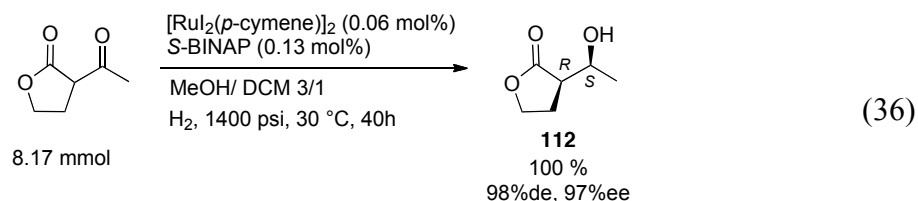
**Schéma 39.** Dédoublement cinétique dynamique de la  $\delta$ -acétylbutyrolactone



<sup>180</sup> Mashima, K.; Kusano, K. H.; Sato, N.; Matsumura, Y.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064-3076.

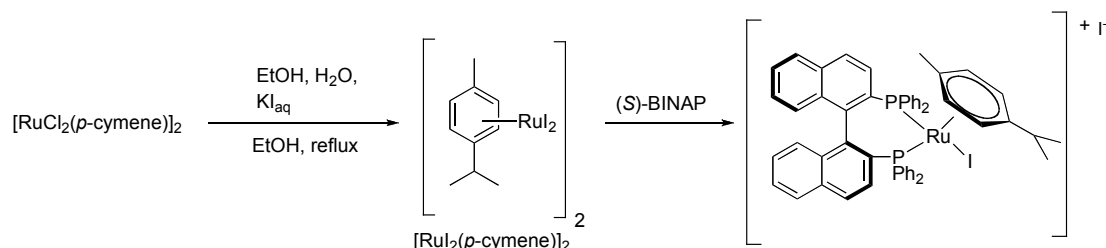
<sup>181</sup> a) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144-152. b) Ward, R. S. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490. c) Cadick, S.; Jenkins, K. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447-456. d) Faber, K.; Stecher, H. *Synthesis* **1997**, 1-16. e) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J. E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321-331.

Au moyen d'une réaction d'hydrogénation de type Noyori,<sup>178,182</sup> le groupe de Mashima a réduit le groupement acétyle substituant la butyrolactone, en alcool de façon *syn* avec un rendement quantitatif et des diastéro- et énantiosélectivités élevées (98% et 97% respectivement). La réaction est rapportée sur une échelle de 8.17 mmol, et les deux centres chiraux ainsi fixés sont de stéréochimies *R* et *S* (Équation 36).



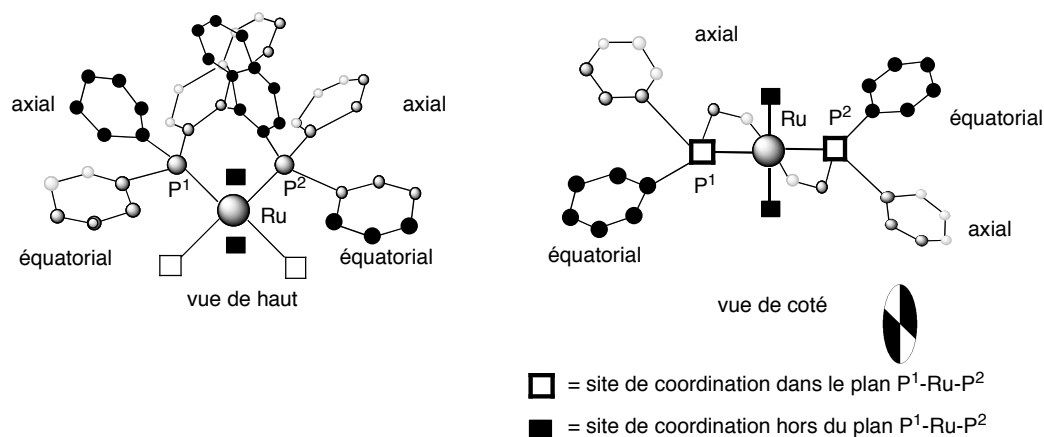
Le catalyseur de ruthénium actif dans la réaction résulte de la complexation du ligand (*S*)-BINAP sur l'iodure de ruthénium *p*-cymène (Schéma 40).<sup>180</sup> Ce dernier peut être aisément préparé à partir de chlorure de ruthénium *p*-cymène, commercial, mis en présence d'une solution aqueuse d'iodure de potassium dans de l'éthanol.

**Schéma 40.** Formation du catalyseur pour l'hydrogénation asymétrique



<sup>182</sup> a) Noyori, R.; Takaya, H. *Chemica Scripta* **1985**, 25, 83-89. b) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345-350. c) Takaya, H.; Ohta, T.; Mashima, K.; Kitamura, M.; Noyori, R. In *Future Opportunities in Catalytic and Separation Technology*; Misano, M., Moro-oka, Y., Kimura, S.; Elsevier: New York, 1990. 322 d) Takaya, H.; Ohta, T.; Mashima, K. In *Homogeneous Transition Metal Catalyzed Reactions*; Moser, W. R., Slocum, D. W.; American Chemical Society: Washington DC, 1992; Vol. Chapter 8. 123 e) Takaya, H.; Ohta, T.; Noyori, R. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I.; VCH: New York, 1993. 1

La prévision des centres chiraux obtenus au moyen de réactions de réduction par hydrogénation est basée sur la règle des quadrants, introduite par Knowles en 1983.<sup>183</sup> Il s'agit d'une représentation schématique du métal lié au ligand BINAP lorsque l'axe métal-phosphore et les groupements phényles axiaux sont dans un même plan (Figure 12).



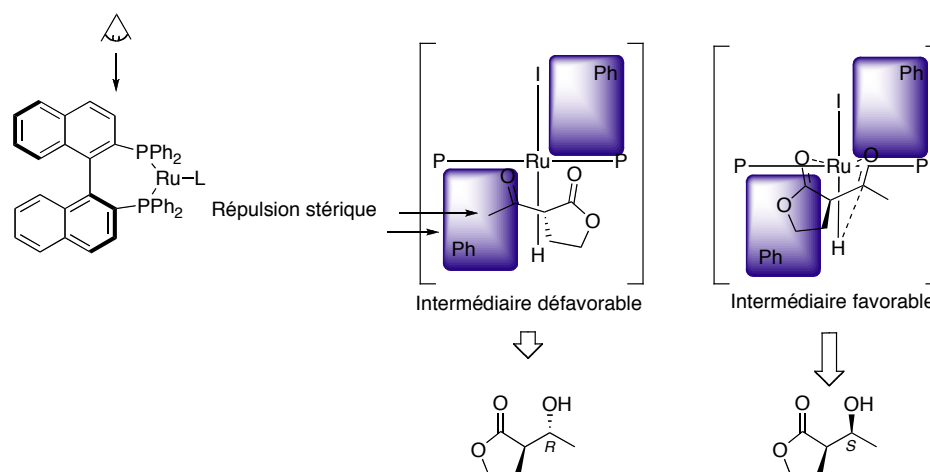
**Figure 12.** Environnement chiral d'un complexe (S)-BINAP-Ru (II).

L'environnement chiral du complexe de ruthénium (S)-BINAP est représenté à la Figure 12. Le cycle naphthalène a été omis dans la vue de côté. La chiralité, générée de façon originelle par le squelette binaphthyle, se répercute dans l'espace sur les phényles liés aux phosphores qui se retrouvent dans et hors des sites de coordination.

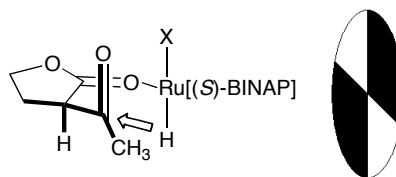
La représentation de côté du catalyseur de ruthénium peut être schématisée avec un quadrants où les parties pleines correspondent aux groupements phényles projetés vers le haut, et les parties blanches aux groupements situés dans le plan. La coordination du composé  $\beta$ -cétoester au complexe de ruthénium se fait de sorte à minimiser les répulsions entre les phényles équatoriaux et le substrat.

Le schéma 41 illustre les états de transitions favorables et défavorables à la réaction d'hydrogénation asymétrique de la  $\delta$ -acétylbutyrolactone par le Ru-BINAP.

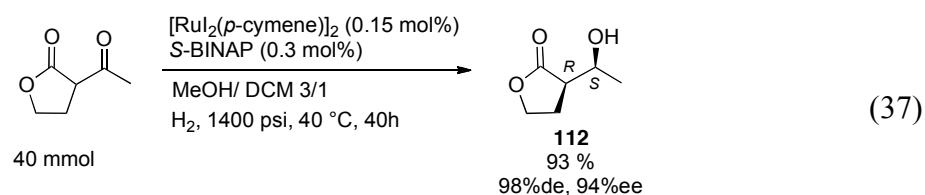
<sup>183</sup> Pour des références utilisant la règle des quadrants, voir : a) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112. b) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-55. c) Zhang, W. C.; Chi, Y. X.; Zhang, X. M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1278-1290.

**Schéma 41.** Diagramme des quadrants pour l'hydrogénation asymétrique

La stéréochimie *S* du centre réduit est ainsi dictée par la minimisation des interactions stériques entre le groupement acétyle et le phényle équatorial du BINAP dans l'intermédiaire favorisé. La figure 13 représente un modèle postulé pour l'hydrogénation asymétrique sur la lactone.

**Figure 13.** Modèle postulé pour l'hydrogénation asymétrique par le (*S*)-BINAP Ru(II)

Nous avons donc choisi d'utiliser ces conditions réactionnelles pour mettre en place, de façon contrôlée, les centres *R* et *S*, qui permettront de diriger le reste de la synthèse de l'Hodgsonox (Équation 37). La lactone pouvant être ouverte, nous formerons le diène désiré à partir de cette étape.

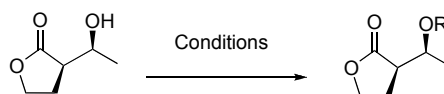


Le produit réduit de manière *syn* a été obtenu à partir de 40 mmol de produit de départ avec un très bon rendement de 93% et de bonnes diastéréo- et énantiosélectivités. Une

augmentation de la quantité de catalyseur ainsi qu'une hausse de température par rapport aux conditions initialement décrites, ont été nécessaires pour mener la réaction à achèvement.

Le produit **112** a ensuite été soumis à différentes conditions réactionnelles visant à protéger l'alcool nouvellement formé (Tableau 26). Les réactions planifiées pour synthétiser le cycle à 5 chaînons nécessitent en effet une protection de l'alcool libre, pour éviter des réactions secondaires.

**Tableau 26.** Réactions de protection de l'alcool



Entrée	Conditions	Rendement
1	MOMCl, <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt DCM, 0 °C	-
2	TBSOTf (1.5 équiv.) , 2,6-Lutidine (2.5 équiv.) DCM, 0 °C	86%
3	TBSCl (1.5 équiv.) , DBU (1 équiv.) DCM, 23 °C puis 40 °C	30% conv
4	TBSCl (1.5 équiv.) , 2,6-Lutidine (2.5 équiv.) DCM, 23 °C puis 40 °C	-
5	TBSCl (1.1 équiv.) , Imidazole (2.2 équiv.) DMF, 23 °C	77%
6	BnOC(NH)CCl <sub>3</sub> , TfOH cat. DCM/ Cyclohexane	100%

La protection avec un groupement MOM n'a donné aucun résultat (Tableau 26, entrée 1). Par contre, l'utilisation de *tert*-butyldiméthylsilane de trifluorométhanesulfonate permet d'obtenir l'alcool protégé avec un bon rendement de 86% (entrée 2). Le dérivé chloré, moins cher que le dérivé de trifluorométhanesulfonate, utilisé avec 2.2 équivalents d'imidazole permet une protection à hauteur de 77% (entrée 5). Finalement l'utilisation de trichlorométhylacétimide de benzyle fournit l'alcool protégé par un groupement benzyle de manière quantitative (entrée 6).<sup>184</sup>

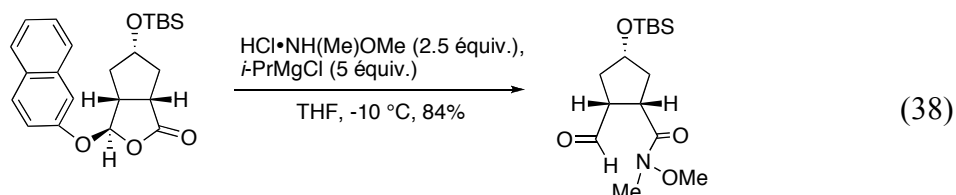
<sup>184</sup> La détermination de l'excès énantiomérique a été réalisée sur le produit protégé par un groupement benzylique (voir la partie expérimentale).



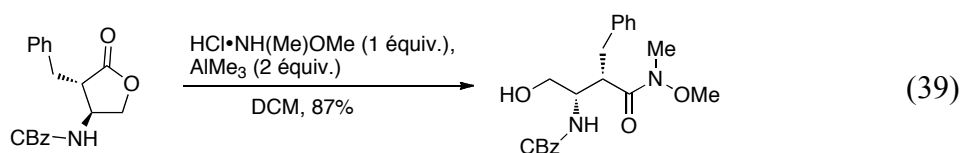
Les rendements étant très bons dans les deux cas, nous avons donc choisi de continuer la suite de la synthèse en utilisant deux molécules : celle protégée par un TBS et celle par un groupement benzylique.

#### IV.1.2. Vers le précurseur 109 de la cyclopenténone substituée

L'ouverture des lactones est régulièrement rapportée avec l'utilisation de l'hydrochlorure de la *N,O*-diméthylhydroxylamine, pour mener à la formation des espèces communément appelées amides de Weinreb.<sup>185</sup> Deux conditions réactionnelles sont généralement utilisées à cette fin : l'utilisation d'un organomagnésien de l'amine selon un protocole développé par une équipe de Merck (Équation 38)<sup>186</sup> ou son homologue d'organoaluminium<sup>187</sup> généré *in situ* (Équation 39).<sup>188</sup>



L'utilisation du magnésien  $\text{Me}(\text{MeO})\text{NMgCl}$  nécessite l'utilisation d'un excès de chlorure d'isopropylmagnésium (5 équivalents). L'ouverture de la lactone à l'aide d'un organoaluminium, réalisée par le groupe de Trost, donne le dérivé de l'amide de Weinreb correspondant avec un rendement de 84%.



Le composé organo-aluminium  $\text{AlMeClNMe}(\text{MeO})$  permet également l'ouverture de la lactone avec un bon rendement de 87% dans le DCM.

<sup>185</sup> Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171-4174.

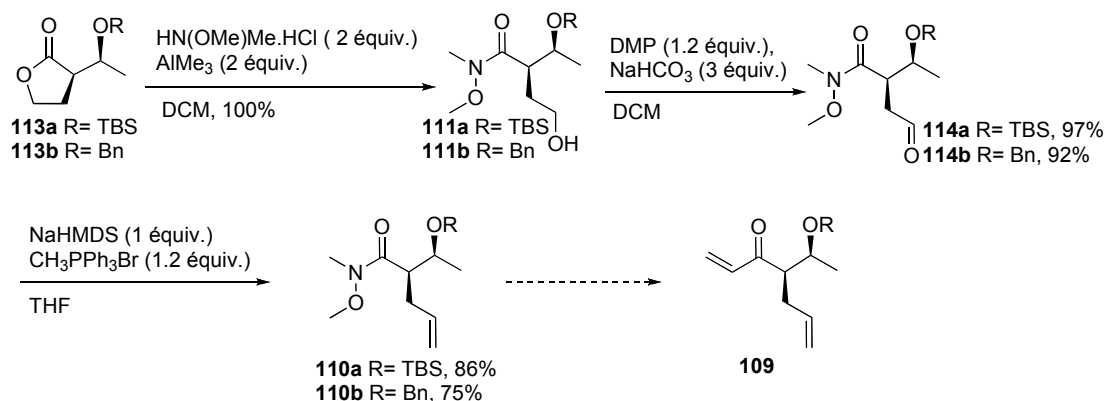
<sup>186</sup> Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U. H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461-5464.

<sup>187</sup> a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171-4174. b) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 989-993.

<sup>188</sup> a) Park, J. I.; Tian, G. R.; Kim, D. H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3696-3703. b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2237-2252.

L'ouverture de notre lactone a été effectuée avec l'aide d'un organoaluminium préparé *in situ* avant l'ajout de la lactone (Schéma 42). Le produit désiré **111** a été obtenu de façon quantitative. Une oxydation de l'alcool primaire en présence du réactif de Dess-Martin,<sup>189</sup> suivie d'une réaction de méthylation selon les conditions de Wittig, permettent d'obtenir le précurseur du diène avec un rendement de 83% sur deux étapes pour le substrat protégé **110a** avec un TBS et 69% pour le substrat **110b** protégé par un groupement benzylique.

**Schéma 42.** Vers la synthèse du diène **109**



L'étape d'oxydation du composé **111** en aldéhyde **114** a nécessité quelques optimisations, un résumé de celles-ci est présenté dans le Tableau 27.

**Tableau 27.** Optimisation de la réaction d'oxydation sur le composé 111

Entrée	R	Conditions	Résultats <sup>a</sup>
1	TBS	PCC (2 équiv.), Celite, DCM	56%
2	Bn	(COCl) <sub>2</sub> (1.1 équiv.), DMSO (2.4 équiv.) DIPEA (2.4 équiv.), DCM	57%, dr 5/1
3	TBS	IBX (1.5 équiv.), DCM	dégradation
4	TBS	TEMPO (4 mol%), NaBr (15 mol%) NaHCO <sub>3</sub> , NaOCl (1.5 équiv.), DCM, H <sub>2</sub> O	non reproductible
5	TBS	DMP (2 équiv.)	33%
6	TBS	DMP (2 équiv.), NaHCO <sub>3</sub> (3 équiv.)	97%

a) Rendement isolé

<sup>189</sup> Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.

L'utilisation du chlorochromate de pyridinium (PCC) a permis d'obtenir l'aldéhyde désiré avec un rendement moyen de 56% (Tableau 27, entrée 1). Les conditions de Swern ((COCl)<sub>2</sub>, DMSO)<sup>190</sup> ont permis de former 57% du composé carbonylé mais avec une racémisation notable, puisque un ratio de diastéréoisomères de 5 :1 a été obtenu (entrée 2). L'utilisation de l'IBX ou du DMP ont donné respectivement des produits de dégradation et un faible rendement de 33% (entrées 3 et 5). L'ajout de 3 équivalents de bicarbonate de sodium permet de diminuer l'acidité du réactif de Dess-Martin et la formation de l'aldéhyde désiré est réalisée avec un très bon rendement de 97% (entrée 6). Finalement, l'oxydation au TEMPO n'a pas donné de résultat reproductible dans notre cas (entrée 4).

L'aldéhyde a été ensuite soumis à des conditions de méthylation de type Wittig<sup>5</sup> afin de former la double liaison terminale (Tableau 28).

**Tableau 28.** Optimisation de la réaction de Wittig sur le composé 114

Entrée	Base	Temp. (°C)	Rendement (%)
1	KHMDS (0.5M dans Toluène)	-78°C puis 23 °C <sup>a</sup>	74
2	NaHMDS	-78°C puis 23 °C <sup>a</sup>	54
3	<b>NaHMDS</b>	<b>60°C puis 23 °C<sup>b</sup></b>	<b>77</b>

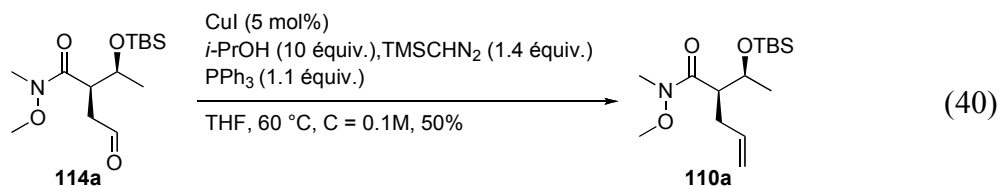
a) formation de l'ylure à -78 °C puis ajout de l'aldéhyde et agitation à 23 °C  
 b) formation de l'ylure à 60 °C puis ajout de l'aldéhyde à -78 °C et retour à 23 °C

La formation de l'ylure de phosphore a été réalisée par déprotonation du bromure de méthyle triphénylphosphonium avec le NaHMDS au reflux du THF pendant 2h. L'aldéhyde est ajouté après refroidissement du milieu à -78 °C et réagit pour donner l'alcène terminal avec un rendement de 77% (tableau 28, entrée 3). La formation de l'ylure à basse température fournit le composé désiré avec un moins bon rendement de

<sup>190</sup> a) Sharma, A. K.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1503-1506. b) Sharma, A. K.; Ku, T.; Dawson, A. D.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2758-2764. c) Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957-962. d) Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. *Synthesis* **1978**, 297-299. e) Huang, J. D.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4537-4538. f) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

54% (entrée 2); la formation de l'ylure n'étant pas complète. Enfin, l'utilisation du KHMDS pour former l'ylure à basse température a toutefois donné de bons résultats en permettant d'obtenir le dérivé méthyléné avec 74% de rendement. Nous avons finalement choisi de réaliser cette étape en formant l'ylure de phosphonium par action du NaHMDS en chauffant au reflux du THF.

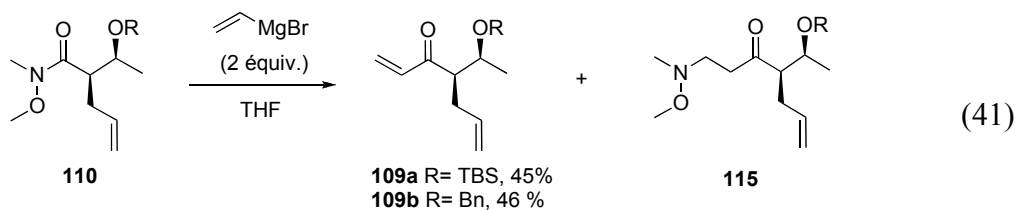
L'étape de méthylation de l'aldéhyde a été également l'occasion de tester la méthodologie développée par Michael Davi.<sup>54</sup> Ce travail a été réalisé par Simon Dochain, stagiaire au sein du groupe Lebel dans le cadre de ses études à l'Université Catholique de Louvain (Belgique) (Équation 40). La réaction de méthylation catalysée par de l'iodure de cuivre, en présence de TMSCHN<sub>2</sub>, d'*i*-PrOH et de PPh<sub>3</sub>, a permis d'obtenir le composé désiré avec un rendement de 50%. Ce rendement plus faible que pour la réaction de Wittig peut être expliqué par une chélation potentielle du cuivre aux différents hétéroatomes présents sur le substrat. Il s'agit toutefois d'essais préliminaires et des catalyseurs comme les IMesCuCl ou IPrCuCl, plus encombrés, pourraient être testés.



#### IV.1.3. Formation du diène **109**, suivie de la cyclopenténone **101**

Notre but étant de former le cycle **101** à 5 chaînons par fermeture de cycle, nous avons ensuite travaillé sur la formation d'un composé doté de deux doubles liaisons terminales.

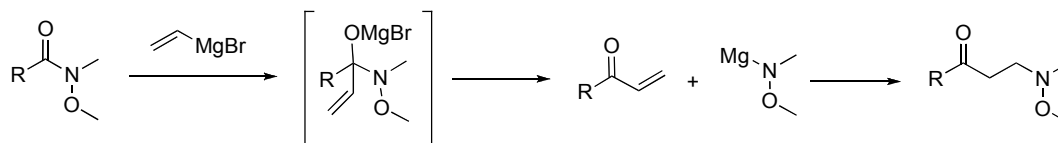
La formation du diène **109**, précurseur de la cyclopenténone substituée, a été réalisée par addition de bromure de magnésium vinylique sur l'amide de Weinreb (Équation 41).



Cette transformation est régulièrement utilisée pour la synthèse de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées.<sup>191</sup> La formation du produit désiré a été suivie par CCM et une disparition totale du produit de départ après 3 heures de réaction pouvait être constatée. Malheureusement, lors de l'étape de parachèvement de la réaction, la formation d'un produit secondaire **115** a pu être observée dans des rendements de l'ordre de 40%. Le rendement obtenu pour le diène **109** est de l'ordre de 40 à 50%.

Le produit secondaire observé correspond à l'addition conjuguée d'un organomagnésien dérivé de l'amine libérée lors de la réaction, sur la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (Schéma 43).

#### Schéma 43. Formation du produit secondaire<sup>192</sup>

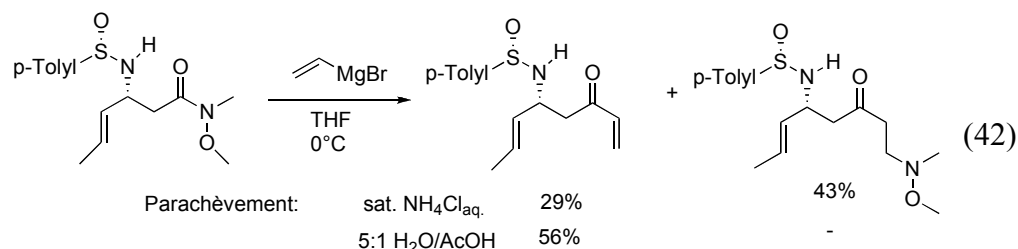


D'autres exemples de ce type de réactions secondaires ont été rapportés.<sup>193</sup> Le groupe de Davis a cherché à éviter la formation du produit d'addition de Michael en parachevant la réaction avec une solution acide. Ceci permet de diminuer le pouvoir nucléophile de la *N,O*-diméthylhydroxylamine libérée lors de l'addition du Grignard (Équation 42).<sup>193a</sup>

<sup>191</sup> Pour des exemples d'addition de bromure de magnésium vinylique sur une amide, voir : a) Satoshi Sano, K. M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 1679-1686. b) Banwell, M.; McLeod, M.; Premraj, R.; Simpson, G. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1631-1634. c) Boiteau, J.-G.; Van de Weghe, P.; Eustache, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2737-2740. d) Yokoe, H.; Sasaki, H.; Yoshimura, T.; Shindo, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 969-971.

<sup>192</sup> Gomtsyan, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 11-13.

<sup>193</sup> a) Wuts, P. G. M.; Putt, S. R.; Ritter, A. R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4503-4508. b) Gomtsyan, A.; Koenig, R. J.; Lee, C.-H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3613-3616. c) Hong, J. H.; Shim, M. J.; Ro, B. O.; Ko, O. H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6837-6840. d) Kulesza, A.; Ebetino, F. H.; Mazur, A. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5511-5514. e) Davis, F. A.; Nolt, M. B.; Wu, Y. Z.; Prasad, K. R.; Li, D. Y.; Yang, B.; Bowen, K.; Lee, S. H.; Eardley, J. H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2184-2190.



Ainsi le produit issu de l'addition de Michael de l'hydroxylamine sur le produit désiré, est présent à hauteur de 43% lorsque la réaction est parachevée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. La cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée est alors obtenue avec un faible rendement de 29%. L'ajout d'une solution acide à la fin de la réaction permet d'éviter la présence du produit non désiré et d'obtenir 56% de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée.

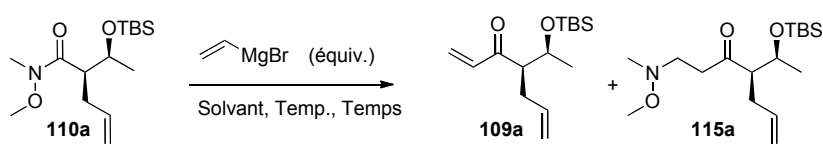
Notons que ce type de réaction secondaire dépend du substrat et qu'il est difficile de prévoir la formation du sous-produit. Gomtsyan a mis à profit cette observation pour synthétiser des  $\beta$ -aminocétone par parachèvement de la réaction à l'eau.<sup>194</sup>

Après avoir essayé d'optimiser, sans succès, la stoechiométrie des réactifs magnésiens, nous avons tenté d'appliquer la méthode de parachèvement acide à notre cas (Tableau 29). De façon générale, un large excès de réactif de Grignard vinylique est utilisé pour ce type d'addition.<sup>191</sup> Nous avons choisi de diminuer cette quantité afin de vérifier son influence sur la formation du produit secondaire. L'utilisation de 2 équivalents de magnésien ne fait pas beaucoup varier le rendement du produit désiré, qui se situe entre 35 et 45% (entrées 1, 3, 4 et 7). On remarque que si la réaction est arrêtée après 12 heures, des produits de dégradation ainsi que le sous-produit **115** sont observés (entrée 2 et 8). Différents solvants étherés ont également été testés dans le but d'améliorer le rendement de la réaction, sans aucun résultat (entrées 6 et 8). Les premières réactions étaient achevées par un lavage avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, nous nous sommes finalement concentrés sur la manière de terminer cette réaction. Les conditions acides rapportées par Davis nous ont permis d'obtenir un rendement de 61% de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (entrée 9). L'ajout d'hexanes dans le but de faire précipiter les

<sup>194</sup> Gomtsyan, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 11-13.

sels de magnésium, suivi de l'addition lente d'une solution d'acide chlorhydrique à 1N se sont révélés fructueux pour la transformation de 5 mmol d'amide avec un bon rendement de 78% (entrée 10). Cependant, les rendements chutent lorsque l'on travaille sur de plus grandes quantités. Un dernier essai a été réalisé avec un parachèvement au sel de Rochelle, connu pour complexer les sels de magnésium, évitant l'addition de Michael du sel de magnésien de l'hydroxylamine. Un rendement moyen de 52% a été obtenu.

**Tableau 29.** Optimisation de la formation de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée



Entrée	(équiv.)	Solvant	Temp. (°C)	Temps (h)	Rendement <b>109a</b> (%)
1	6	THF	0	6	46
2	6	THF	0 to 23 <sup>a</sup>	16	dégradation
3	3	THF	-20 à 23 <sup>a</sup>	2	47
4	2	THF	0 puis reflux <sup>a</sup>	1	46 <sup>c</sup>
5	1.2	THF	23	3	26 <sup>c</sup>
6	2	Et <sub>2</sub> O	-10	3	36 <sup>c</sup>
7	2	THF	-78 puis 0 <sup>a</sup>	1	35 <sup>c</sup>
8	2	TBDME	-78 puis 23 <sup>a</sup>	16	16 <sup>c</sup>
9	2	THF	-78 puis 0 <sup>a,b</sup>	3	61
<b>10</b>	<b>2</b>	<b>THF</b>	<b>-78 puis 0<sup>a,d</sup></b>	<b>3</b>	<b>78</b>
11	2	THF	-78 puis 0 <sup>e</sup>	3	52

a) addition goutte à goutte à la première température puis agitation à la second température

b) parachèvement avec une solution de H<sub>2</sub>O/AcOH (5/1) à -78 °C; c) sous produit isolé à hauteur de 20 à 30%; d) ajout d'hexanes at -78 °C après la réaction, puis de HCl 1N à 0 °C

e) parachèvement avec une solution saturée de sel de Rochelle à 0 °C

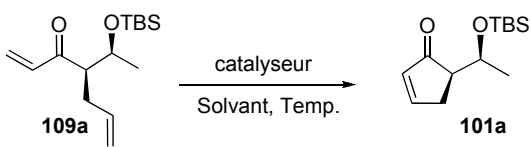
L'obtention du diène s'est avérée être une étape difficile. Malgré de nombreuses précautions lors du parachèvement de la réaction, la formation du produit issu de l'addition de Michael était souvent observée, faisant chuter spectaculairement le rendement du diène désiré. Afin d'éviter ce type de réaction secondaire, l'addition d'un réactif de Grignard dérivé d'un alcène substitué comme le bromure de 1-propénylmagnésium<sup>195</sup> pourrait être envisagée. En effet, l'encombrement sur la double liaison permettrait peut-être d'éviter l'addition conjuguée de la

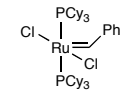
<sup>195</sup> Le bromure de 1-propénylmagnésium est disponible chez Aldrich au prix de 420.86\$ les 800 mL.

*N,O*-diméthylhydroxylamine. Le composé **109a** une fois en main, la synthèse de la cyclopenténone a pu être effectuée.

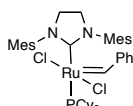
L'utilisation de catalyseurs de ruthénium est généralement rapportée pour les réactions de métathèse conduisant aux cycles à 5 chaînons. Les catalyseurs de Grubbs sont généralement utilisés pour ce genre de transformation.<sup>196</sup> La réaction de métathèse catalysée par le catalyseur de Grubbs (II), nous a permis d'obtenir le cycle à 5 chaînons désirés avec un très bon rendement de 93% en chauffant le milieu réactionnel à 70 °C dans le toluène (Tableau 30, entrée 1). L'utilisation du catalyseur de Grubbs (I) dans le DCM à 40 °C ou dans le toluène à 70 °C nous a donné de moins bons rendements (entrées 2 et 3) Le catalyseur de Grubbs (II) est plus stable au chauffage que celui de première génération (I) et est plus actif de par la présence de son ligand NHC. Nous avons également testé le catalyseur de ruthénium de Nolan,<sup>197</sup> sans résultat (entrée 4).

**Tableau 30.** Optimisation pour la synthèse de la cyclopenténone

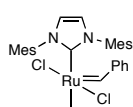




Grubbs (I)



Grubbs (II)



Nolan

Entrée	Catalyseur ( mol%)	Solvant	Temp. (°C)	Rendement (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>Grubbs (II) (5)</b>	<b>Toluene</b>	<b>70</b>	<b>93</b>
2	Grubbs (I) (5)	Toluene	70	55 (conv.) <sup>b</sup>
3	Grubbs (I) (3)	DCM	40	76
4	Nolan (10)	Toluene	70	0

a) Rendement isolé. b) Conversion déterminée par analyse GC-MS

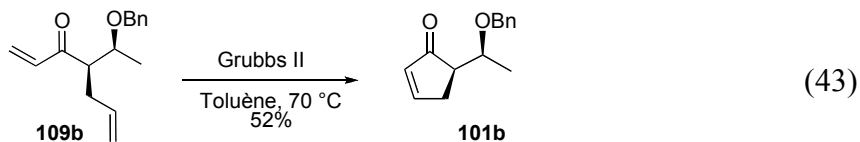
La formation de la cyclopenténone **101a** a ainsi nécessité 7 étapes de synthèse avec un rendement global de 27%; l'étape de préparation du diène étant l'étape limitante du chemin réactionnel.

<sup>196</sup> a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041. b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110. c) Belderrain, T. R.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1997**, *16*, 4001-4003. d) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956. e) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784. f) Beligny, S.; Blechert, S. In *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*; Nolan, S. P., Ed.; Wiley-VCH: 2006.

<sup>197</sup> Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678.



Dans des conditions réactionnelles similaires à celles décrites auparavant, la formation de la cyclopenténone protégée par un groupement benzylique **101b** a conduit à un rendement moyen de 52% (Équation 43).



La stéréochimie du cycle à 5 chaînons ainsi définie, le reste de la molécule sera construit de manière diastéréosélective.

#### IV.2. Introduction du groupement *isopropyle*

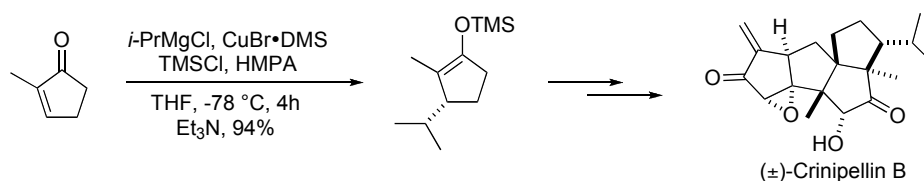
La difficulté des autres stratégies synthétiques de l'Hodgsonox entreprises au sein du laboratoire repose sur l'introduction du groupement *isopropyle*. En effet, la voie choisie par Alexandre Clavel a montré certaines limitations lors de la formation du substrat contenant ce groupement de manière chirale, compte tenu des quantités de produit nécessaire à l'avancement de la synthèse (Schéma 34). L'addition de l'*isopropyle* sur le bicycle obtenu par réaction de Pauson Khand par Nicolas Lévaray s'avère également sensible (Schéma 35); la présence d'un proton acide au niveau du groupement protecteur PMP ayant tendance à mener à une dégradation de la molécule. L'encombrement généré par ce groupement peut expliquer les difficultés rencontrées pour son addition sur les substrats désirés.

Notre stratégie a donc été d'introduire ce groupement dans les premières étapes de la synthèse, afin d'éviter toute gêne stérique. La cyclopenténone étant une molécule relativement plane, l'addition de l'*isopropyle* devrait être plus favorisée.

#### IV.2.1. Addition du groupement *isopropyle* au moyen d'une addition conjuguée

Parmi la variété des réactifs organométalliques connus, les réactifs organocuprates sont largement utilisés pour délivrer divers substrats nucléophiles sur des accepteurs de Michael.<sup>198</sup> De nombreuses synthèses de produits naturels sont basées sur des étapes d'addition conjuguée qui requièrent généralement l'utilisation des organocuprates. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux exemples d'additions de groupements *isopropyle* sur des dérivés de cyclopenténone (Schéma 44).

**Schéma 44.** Addition conjuguée d'*isopropyle* dans la synthèse de la Crinipellin B<sup>199</sup>



Le groupe de Piers a rapporté la synthèse de la Crinipellin B comportant une étape d'addition-1,4 d'*isopropyle* catalysée par des sels de cuivre.<sup>199</sup> L'organomagnésien chloré de l'*isopropyle* mis en présence du bromure de cuivre permet de former l'organocuprate correspondant de manière catalytique. L'ajout de HMPA a permis d'améliorer le rendement de la réaction d'addition de Michael en rendant le milieu réactionnel plus polaire et en dissociant les espèces de cuivre.<sup>200</sup> Un mélange de 2-méthyl-2-cyclopentén-1-one et de chlorure de triméthylsilyle en excès est ajouté goutte-à-goutte au cuprate à basse température, permettant le piégeage instantané de l'énolate résultant de l'addition de l'*isopropyle*, avec un très bon rendement de 94%. La combinaison de TMSCl et de HMPA est connue pour accélérer de façon significative les

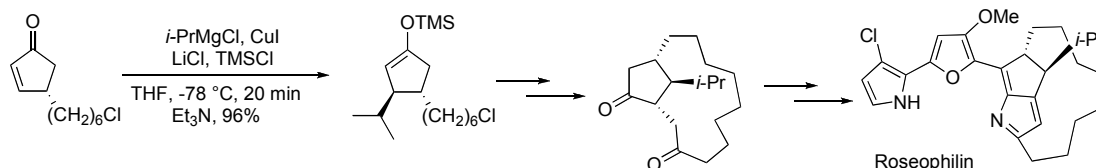
<sup>198</sup> Pour des références sur les réactions conjuguées catalysées au cuivre, voir : a) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236. b) Krause, N. In *Modern Organocopper Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002. c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171-196. d) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061.

<sup>199</sup> a) Piers, E.; Renaud, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 11-13. b) Piers, E.; Renaud, J.; Rettig, S. J. *Synthesis* **1998**, 590-602.

<sup>200</sup> Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1985**, 1985, 364-392.

réactions d'addition conjuguées.<sup>201</sup> Le rôle exact du TMSCl dans l'accélération de la réaction n'est pas exactement connue. Il a d'abord été postulé que le piégeage de l'énolate augmentait la vitesse de l'étape d'élimination réductrice du cuivre additionné, permettant la régénération du catalyseur.<sup>201a</sup> Plus récemment, le TMSCl a été comparé à un acide de Lewis, activant la fonction carbonyle.<sup>201d</sup> Cette procédure efficace a été également utilisée dans d'autres synthèses (Schéma 45).<sup>202</sup>

**Schéma 45.** Addition conjuguée d'isopropyle dans la synthèse de la Roseophilin<sup>202a</sup>



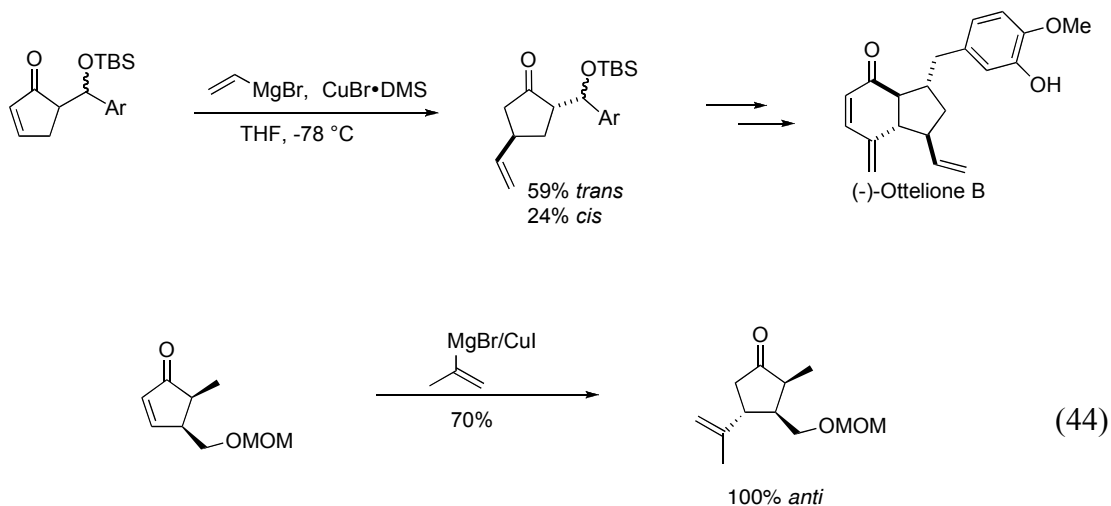
Le groupe de Robertson a également réalisé l'addition d'un groupement *isopropyle*, suivi d'un piégeage au TMSCl sur une cyclopenténone substituée, pour la synthèse de la Roseophilin.<sup>202a</sup> L'addition du cuprate est complètement diastéréosélective et conduit au produit de configuration *anti*.

Il est connu que les réactions d'addition conjuguée sur des composés substitués se font préférentiellement de façon *anti* (Schéma 46; Équation 44),<sup>203</sup> mais leur efficacité est telle que nous avons choisi d'utiliser cet outil synthétique pour introduire le groupement *isopropyle* et d'en inverser la configuration par la suite.

<sup>201</sup> Pour des références sur l'utilisation de TMSCl et de HMPA dans les réactions d'addition conjuguée, voir : a) Corey, E. J. ; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6019-6122. b) Nakamura, E. ; Matsuzawa, S. ; Horiguchi, Y. ; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4029-4032. c) Horiguchi, Y. ; Matsuzawa, S. ; Nakamura, E. ; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4025-4028 d) Matsuzawa, S. ; Horiguchi, Y. ; Nakamura, E. ; Kuwajima, I. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 349-362. d) Horiguchi, Y. ; Komatsu, M. ; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7087-7090. e) Lipshutz, B.H. ; Stuart, H.D. ; James, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9283-9284.

<sup>202</sup> a) Robertson, J. ; Hatley, R. J. D. ; Watkin, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3389-3396. b) Williams, D. R. ; Heidebrecht, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1843-1850.

<sup>203</sup> a) Clive, D. L. J. ; Liu, D. Z. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3078-3087. b) Mander, L. N. ; Thomson, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1654-1670.

**Schéma 46.** Exemple de diastéréosélectivité *anti* d'addition conjuguée

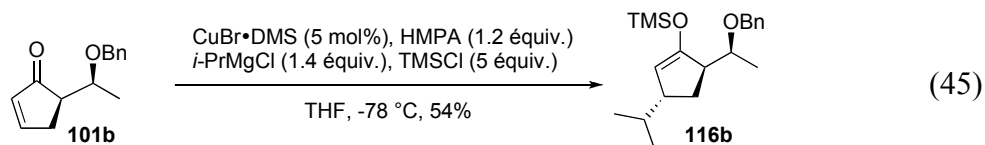
Différentes conditions réactionnelles ont été testées et l'utilisation du bromure de cuivre complexé au diméthylsulfure a donné le meilleur rendement (Tableau 31, entrée 3).

**Tableau 31.** Addition conjuguée de l'*isopropyle* sur le composé **101a**

Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	CuI (15 mol%), LiCl (30 mol%) <i>i</i> -PrMgCl (1.4 équiv.), TMSCl (5 équiv.)	50
2	CuI·DMS (15 mol%), HMPA (1.2 équiv.) <i>i</i> -PrMgCl (1.4 équiv.), TMSCl (5 équiv.)	-
3	<b>CuBr·DMS (5 mol%), HMPA (1.2 équiv.)</b> <b><i>i</i>-PrMgCl (1.4 équiv.), TMSCl (5 équiv.)</b>	<b>83</b>

L'ajout d'un excès de HMPA et de TMSCl au milieu réactionnel, selon la méthode de Piers, nous a permis d'obtenir l'énolate silylé *anti* avec un bon rendement de 83% et une totale stéréosélectivité. L'utilisation d'iodure de cuivre combinée à du chlorure de lithium a donné un rendement moyen pour l'addition conjuguée (entrée 1). Le complexe d'iodure de cuivre et de diméthylsulfure n'a donné aucun résultat (entrée 2).

Les meilleures conditions opératoires ont été également appliquées au substrat **101b**, permettant d'accéder au dérivé d'éther d'énol silylé **116b** avec un rendement moyen de 54% (Équation 45).



Notre objectif étant d'obtenir la stéréochimie *syn* de cette molécule, nous avons donc envisagé d'inverser la configuration du centre en  $\beta$  du carbonyle. Pour des raisons de facilité d'accès et en prévision des conditions de déprotection, nous avons choisi de poursuivre la synthèse avec le composé **116a**, protégé par un TBS, obtenu avec de meilleurs rendements que son homologue benzylique. En effet, la déprotection du groupement benzylique au moyen d'une réaction d'hydrogénation ne serait pas compatible avec la présence d'une double liaison sur le cyclopentène. La stratégie envisagée pour obtenir la configuration *syn* de la molécule désirée consiste à réaliser une réaction d'oxydation de Saegusa sur le composé **116a**, qui permettra de régénérer un fonction cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée et de soumettre cette dernière à une réaction de réduction d'hydrosilylation. Le composé *syn* désiré sera induit de façon diastéréosélective.

#### IV.2.2. Obtention de la configuration *syn* de la cyclopenténone substituée

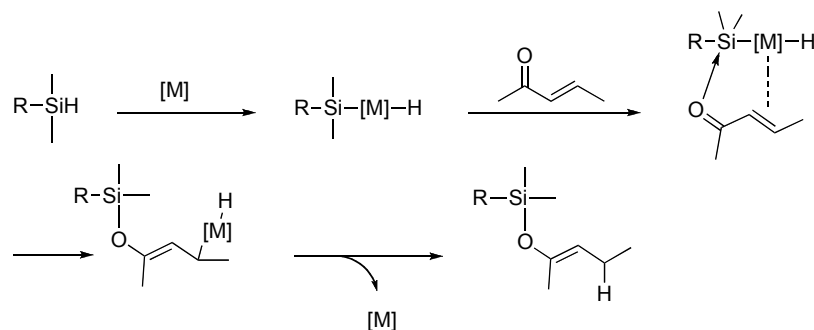
Les réactions de réduction-1,4 de composés carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés sont connues pour former des centres chiraux en position  $\beta$  avec de bonnes énantiosélectivités (Équation 46).<sup>204</sup>



<sup>204</sup> Krause, N.; Hoffmann-Roder, A. *Synthesis-Stuttgart* **2001**, 171-196.

Les réductions régiosélectives par des hydrosilanes, utilisés comme source stœchiométrique d'hydruire, sont d'un grand intérêt pour former des éthers d'énols silylés, substrats à valeur synthétique élevée.<sup>205</sup> De nombreux complexes métalliques (rhodium, ruthénium, cuivre) sont utilisés pour catalyser ce type de transformations.<sup>206</sup> Ojima et Chan ont rapporté que l'hydrosilylation des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés par des silanes tertiaires ( $\text{HSiEt}_3$ ,  $\text{HSiMe}_2\text{OEt}$ ,  $\text{HSiMe}(\text{OEt})_2\dots$ ) et catalysée par des complexes de rhodium était sélective pour l'addition-1,4.<sup>207</sup> Les silanes secondaires donnent quant à eux une réduction-1,2. Zheng a proposé que le mécanisme de cette réaction était basé sur l'insertion du métal dans le lien Si-H.<sup>207a</sup> Le complexe de rhodium résultant se coordine aux orbitales  $\pi$  de la double liaison C-C permettant la formation d'un lien entre le silicium et l'oxygène. Après le bris du lien silicium-métal, une élimination réductrice aboutit à l'éther d'énol silylé (Schéma 47).

**Schéma 47.** Mécanisme d'hydrosilylation de composé carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés



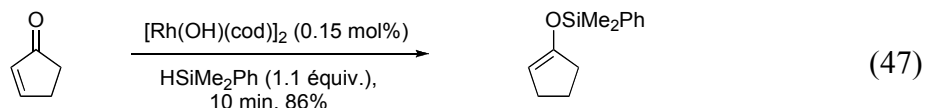
Mori a récemment rapporté que le complexe de  $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$  était très efficace pour la formation d'éthers d'énols silylés à partir de composés énone, dans des conditions douces.<sup>208</sup> En effet de très faibles quantités de catalyseur sont nécessaires à la réaction (0.05 à 0.15 mol%), qui peut être réalisée sans solvant (Équation 47).

<sup>205</sup> Zheng, G. Z.; Chan, T. H. *Organometallics* **1995**, *14*, 70-79.

<sup>206</sup> a) Revis, A. Hilty, K. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2572. b) Speier, J. L. ; Webster, J. A. ; Barnes, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 954.

<sup>207</sup> a) Zheng, G. Z.; Chan, T. H. *Organometallics* **1995**, *14*, 70-79. b) Ojima, I.; Kogure, T. *Organometallics* **1982**, *1*, 1390-1399.

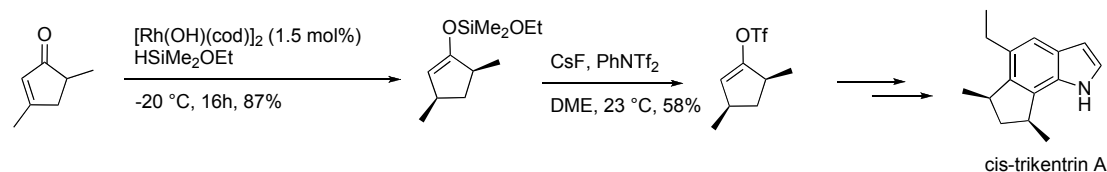
<sup>208</sup> Mori, A.; Kato, T. *Synlett* **2002**, 1167-1169.



Les complexes de cuivre, rapportés en premier lieu par Stryker,<sup>209</sup> font également partie de catalyseurs efficaces pour les réactions de réduction conjuguée.<sup>210</sup> Récemment, le groupe de Lipshutz a étudié les réactions d'hydrosilylation catalysées au cuivre et a particulièrement développé l'aspect énantiosélectif de cette transformation chimique.<sup>211</sup> Les essais concernant la réduction des cyclopenténones sont peu nombreux et sont souvent dérivés de substrats simples.<sup>211a</sup>

L'équipe de Huntley a utilisé une réaction d'hydrosilylation catalysée au rhodium pour contrôler la stéréochimie d'un centre en  $\beta$  d'un composé carbonylé pour sa synthèse de la ( $\pm$ )-Tricentrin (Schéma 48).<sup>212</sup>

**Schéma 48.** Réaction d'hydrosilylation lors de la synthèse de *cis*-Tricentrin A



Après une optimisation des conditions rapportées par Mori,<sup>208</sup> l'hydrosilylation du composé 3,5-diméthylcyclopentén-1-one par le diméthyléthoxysilane à -20 °C a permis d'obtenir le composé *cis* correspondant avec un rendement de 87%. L'addition de l'hydrure s'est fait de façon opposée au substituant en position 5 avec une

<sup>209</sup> Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293.

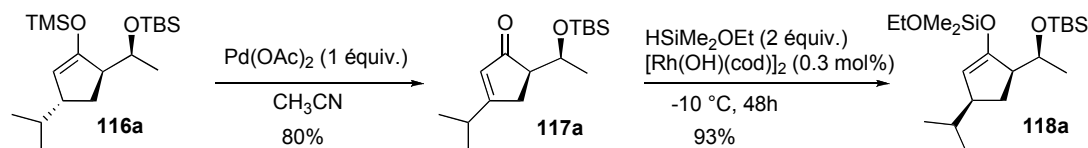
<sup>210</sup> Pour une revue sur la catalyse au cuivre de réactions d'hydrosilylation, voir : Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498-504.

<sup>211</sup> Pour les travaux de Lipshutz sur la réaction d'hydrosilylation énantiosélective, voir : a) Lipshutz, B. H.; Caires, C. C.; Kuipers, P.; Chrisman, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3085-3088. b) Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4789-4792. c) Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M.; Petersen, T. B.; Papa, P. P.; Lover, A. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1273-1275. d) Lipshutz, B. H.; Lee, C. T.; Taft, B. R. *Synthesis* **2007**, 3257-3260. e) Baker, B. A.; Bokovic, Z. V.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 289-292. f) Lipshutz, B. H. *Synlett* **2009**, 509-524.

<sup>212</sup> Huntley, R. J.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3403-3406.

diastéréosélectivité totale. D'autres conditions réactionnelles ont été testées par les auteurs,<sup>213</sup> mais n'ont pas permis d'obtenir une bonne diastéréosélectivité de réduction. Ce dernier exemple nous a incité à appliquer la réaction d'hydrosilylation au substrat **116a** afin d'obtenir une configuration *cis* du substituant (Schéma 49). Une réaction d'oxydation de Saegusa a tout d'abord été réalisée pour régénérer le composé carbonylé  $\alpha,\beta$  insaturé **117a** à partir de l'éther d'énol silylé que nous avons en main.<sup>214</sup> Bien que des conditions catalytiques en présence d'un co-oxidant aient été développées, les réactions de Saegusa nécessitent généralement des quantités stœchiométriques de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .<sup>215</sup> Les conditions réactionnelles rapportées par Huntley,<sup>212</sup> appliquées au composé **117a**, nous ont permis d'obtenir 93% du composé *cis* désiré avec une diastéréosélectivité totale.

**Schéma 49.** Formation de l'intermédiaire *cis* **118a**



Une fois l'intermédiaire **118a** *cis* obtenu, notre prochain objectif était de mettre en place l'ester précurseur du composé cétoester, au moyen d'une réaction de couplage sous atmosphère de monoxyde de carbone.

### IV.3. Formation du composé céto-ester **103**, précurseur du bicyclic

Afin de préparer le composé cétoester **103**, nous nous sommes intéressés aux réactions de couplage sous atmosphère de CO permettant de former des dérivés

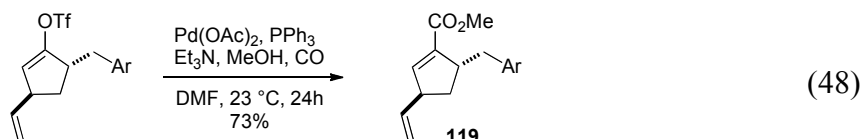
<sup>213</sup> Johnson, C. R.; Raheja, R. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2287

<sup>214</sup> a) Ito, Y. ; Hirao, T. ; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013. b) Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423-2426.

<sup>215</sup> Pour des exemples de réactions de Saegusa en synthèse, voir : a) Ihara, M. ; Makita, K. ; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1259-1264. b) Fuwa, H. ; Kainuma, N. ; Tachibana, K. ; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 996-1000. c) Barrett, A. G. M. ; Blaney, F. ; Campbell, A. D. ; Hamprecht, D. ; Meyer, T. ; White, A. J. P. ; Witty, D. ; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2735-2750. d) Toyooka, N. ; Okumara, M. ; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6078-6081.



carbonylés, comme des esters. Les réactions de carbonylation sont largement appliquées en synthèse totale pour obtenir des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés.<sup>216,203a</sup> Elles correspondent à des réactions de couplages de dérivés halogénés ou de triflates vinyliques avec du monoxyde de carbone et des alcools, catalysées généralement par des complexes de palladium (Équation 48).<sup>217</sup>



Dans la synthèse de l'Ottelione, rapportée par le groupe de Clive, un complexe de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , combiné à de la triphénylphosphine, catalyse la réaction de carbonylation en présence de méthanol pour donner l'ester **119** avec un rendement de 73% à partir du dérivé triflé.

#### IV.3.1. Formation de l'énolate de trifluorométhanesulfonate

L'étape d'insertion du palladium nécessaire à la réaction de carbonylation requerrait la présence d'une fonctionnalité triflate; nous nous sommes donc d'abord intéressés à remplacer le groupement d'éther d'énol silylé de notre composé par un groupement triflate. De nombreux exemples d'échange de ce type sont rapportés dans la littérature.<sup>218</sup> La formation d'un énolate de lithium par traitement avec du méthyllithium, puis son piégeage avec une source de trifluorométhanesulfonate telle que  $\text{PhNTf}_2$  (Équation 49),<sup>218a,219</sup> ou le réactif de Comins<sup>220</sup> permet d'accéder au composé triflate désiré (Équation 50).<sup>218c</sup>

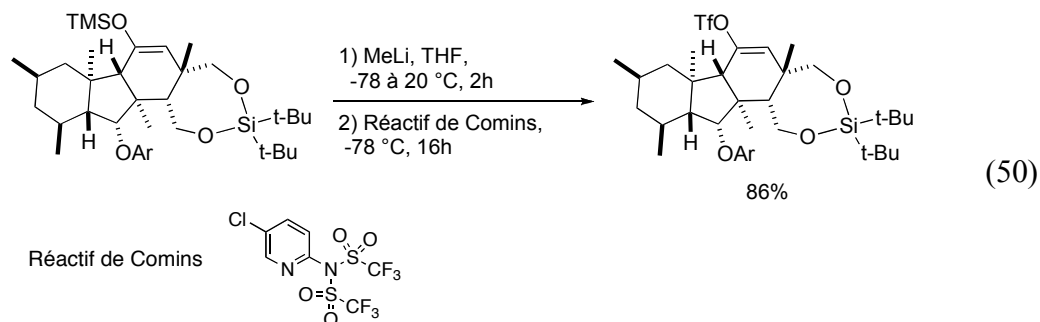
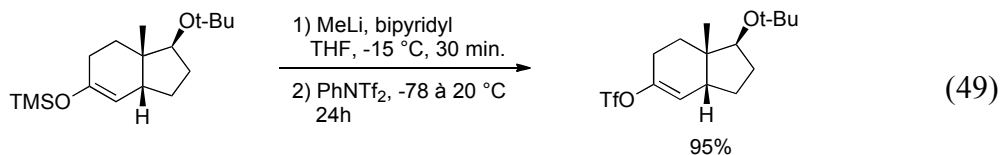
<sup>216</sup> Kollár, L. In *Modern Carbonylation Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

<sup>217</sup> Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1109-1112.

<sup>218</sup> Pour des exemples d'échange  $\text{OSiR}_3 / \text{OTf}$ , voir : a) Sunnemann, H. W.; Hofmeister, A.; Magull, J.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 3739-3756. b) Huntley, R. J.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3403-3406. c) Arai, N.; Ui, H.; Omura, S.; Kuwajima, I. *Synlett* **2005**, 1691-1694. d) Magnus, P.; Stent, M. A. *H. Org. Lett.* **2005**, 7, 3853-3855. e) Mi, Y.; Schreiber, J. V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11290-11291. f) Yu, W. S.; Jin, Z. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 369-372. g) Borrelly, S.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 727-740.

<sup>219</sup> Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4607.

<sup>220</sup> Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299-6302.



Le déplacement du silane a également été rapporté avec un traitement à l'éthoxyde de potassium (EtOK),<sup>218f</sup> formant l'énolate de potassium correspondant, ou l'utilisation de composés fluorés tels que CsF et BnMe<sub>3</sub>NF.<sup>218b, d, e</sup>

Nous avons testé les différentes conditions mises à notre disposition pour effectuer cette opération (Tableau 32). L'utilisation de fluorure de césium, selon la méthode de Corey,<sup>218e</sup> ne nous a donné que la cétone de façon majoritaire. Une hydrolyse de l'énolate peut expliquer ce résultat, malgré le séchage préalable sous vide du CsF à 300 °C pendant 18 h (tableau 32, entrée 1). La formation d'un énolate de potassium par action de EtOK à -78 °C, suivi d'un piégeage avec PhNTf<sub>2</sub>, nous a donné un rendement de 45% du composé triflate désiré **115a** (entrée 2). La formation de l'énolate se fait à basse température pour être dans des conditions cinétiques. En effet, l'énolate pourrait s'isomériser vers sa forme substituée la plus stable avec des températures plus élevées. Enfin, nous avons testé les conditions réactionnelles basées sur le traitement de l'énolate silylé par le méthyllithium à différentes concentrations de la solution lithiée. Aucune différence notable n'a été remarquée quant à la qualité de la solution de l'organolithien : l'utilisation d'une bouteille fraîchement ouverte n'a pas permis d'augmenter le rendement (entrées 7-9). Nous avons également fait varier la température du milieu

réactionnel pour l'étape de piégeage de l'énolate avec une source de trifluorométhanesulfonate : une température trop basse ne permet la formation du produit désiré qu'avec de faibles rendements (22%); par contre un rendement moyen de 52% est obtenu avec une température de -20 °C (entrées 4 vs 7). Il s'agit du meilleur rendement que nous ayons pu obtenir pour cette étape. Des températures plus élevées n'ont pas été testées afin d'éviter la formation de l'énolate thermodynamique. Le piégeage de l'énolate avec le réactif de Comins, offrant généralement une meilleure réactivité, a donné également un faible rendement (entrée 5).

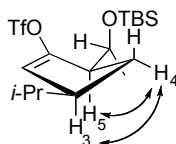
**Tableau 32.** Essais de conditions réactionnelles pour la formation du composé **104a**

Entrée	Base (équiv.)	PhNTf <sub>2</sub> (équiv.)	T (°C) formation énoate(1-2h)	T (°C) formation triflate (18h)	Rendement (%)
1	CsF <sup>a</sup> (3.0)	2.5	23	23	cétone majoritaire
2	EtOK (1.0)	1.5	-78	-78	45
3	MeLi (1.3)	2.0	-20	-20	42
<b>4</b>	<b>MeLi (1.1)</b>	<b>1.5</b>	<b>-20</b>	<b>-20</b>	<b>52</b>
5	MeLi (1.1)(c=1.1)	1.1 <sup>b</sup>	-20	-20	32
6	MeLi (1.15) <sup>c</sup>	1.5	-15	-78	38
7	MeLi (1.1)(c=0.98)	1.1	-20	-78	22
8	MeLi (1.1)(c=0.83)	1.1	-20	-78	34
9	MeLi (1.1)(c=1.1)	1.1	-20	-78	32

a) séché pendant 18h sous vide, à 300 °C. b) Réactif de Comins au lieu de PhNTf<sub>2</sub>. c) +4,4 bipyridyl (cat.)

La possibilité d'obtenir directement le composé triflate à partir de l'éther d'énol silylé, plutôt que de devoir passer par l'intermédiaire cétone, était fort intéressante pour cette synthèse très linéaire. Les conditions réactionnelles finalement retenues utilisent 1.1 équivalent de MeLi et 1.5 équivalents de PhNTf<sub>2</sub> dans le THF à -20 °C.

Il est important de noter qu'une expérience nOe sur le composé triflate nous a permis de confirmer sa configuration *cis* (Figure 14). Le proton en position 4 couple avec les protons en position 3 et 5, indiquant que ceux-ci sont du même côté du cycle.



**Figure 14.** Expérience nOe sur le composé **104a**

#### IV.3.2. Formation de l'ester par carbonylation catalysée au palladium

Notre objectif étant de préparer le composé estérifié **102**, précurseur du cétoester **103**, nous avons soumis le composé triflate **104a** à différentes conditions réactionnelles dans le but d'obtenir le composé ester issu de la réaction de carbonylation (Tableau 33). Les conditions réactionnelles classiques ont d'abord été testées.<sup>221</sup> Ainsi, l'utilisation de 10 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, de 20 mol% de PPh<sub>3</sub> en présence de 2 équivalents de triéthylamine et de 40 équivalents de méthanol dans le DMF à température ambiante n'a donné aucune conversion après 24h (entrée 1). Les mêmes conditions réactionnelles menées à 70 °C dans le DMF n'ont donné qu'un faible rendement de 17% du produit désiré (entrée 2). Finalement, l'utilisation d'une source de palladium (0) tel que le (tétrakis)triphenylphosphine de palladium a permis de former le composé **102a** avec un rendement de 62% après 18h (entrée 3).

**Tableau 33.** Réaction de carbonylation sous CO

Entrée	Condition	Rendement (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10 mol%), PPh <sub>3</sub> (20 mol%) MeOH (5 équiv.), Et <sub>3</sub> N (2 équiv.) DMF, CO, 25 °C	produit de départ
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10 mol%), PPh <sub>3</sub> (20 mol%) MeOH (40 équiv.), Et <sub>3</sub> N (2 équiv.) DMF, CO, 70 °C	17
3	<b>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%)</b> <b>MeOH (40 équiv.), Et<sub>3</sub>N (2 équiv.)</b> <b>DMF, CO, 70 °C</b>	<b>62</b>

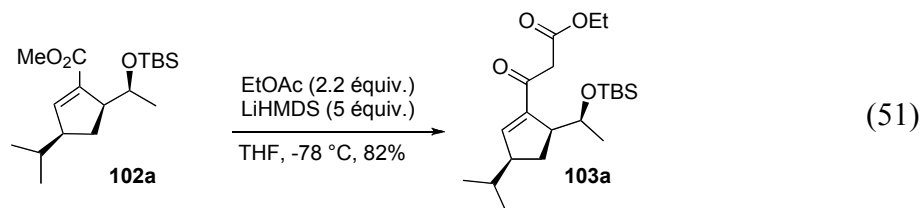
<sup>221</sup> a) Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1109-1112. b) Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Obata, R.; Tomoda, H.; Tanaka, H.; Harigaya, Y.; Omura, S.; Smith, A. B. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8126-8127.

Le précurseur du composé cétoester a ainsi été préparé après 2 étapes avec un rendement global de 32%. Ces étapes restent des étapes sensibles de la synthèse ici développée, mais permettent d'obtenir le substrat désiré en peu de temps.

#### IV.3.3. Formation du cétoester

Notre but étant de synthétiser un dérivé cétoester **103**, nous nous sommes intéressés aux conditions réactionnelles rapportées dans la littérature pour les réactions réalisées à partir de dérivés d'ester. Quelques exemples seulement de formation de dérivés cétoester à partir d'esters ont été publiés et correspondent à des conditions réactionnelles différentes. Ainsi on peut noter la réaction de type Réformatsky,<sup>222</sup> utilisant du zinc et du bromoacétate, ou la transformation de type Claisen utilisant des esters acétiques comme nucléophiles et des bases comme EtONa/EtOH,<sup>223</sup> NaH,<sup>224</sup> LDA<sup>225</sup> ou LiHMDS<sup>226</sup> dans des solvants étherés.

Nous avons choisi de réaliser une condensation de Claisen de l'ester méthylique avec l'énolate dérivé de l'acétate d'éthyle, préalablement distillé, aisément accessible par traitement au LiHMDS. Le produit désiré **103a** a ainsi été formé avec un bon rendement de 82% (Équation 51).



<sup>222</sup> Dolence, J. M.; Dale Poulter, C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 119-130.

<sup>223</sup> Xu, C.; Yuan, C. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2169-2186.

<sup>224</sup> Lanier, M.; Pastor, R.; Riess, J G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5093-5094.

<sup>225</sup> Kitazume, T.; Ohnogi, T.; Lin, J. T.; Yamazaki, T.; Ito, K. *J. Fluorine Chem.* **1989**, 42, 17-29.

<sup>226</sup> Hulme, A. N.; Curley, K. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 1083-1091.

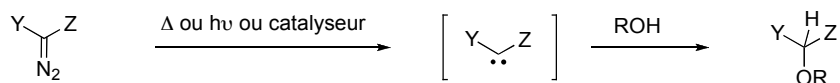
#### IV.4. Synthèse du bicycle par insertion dans un lien O-H

Afin de former le corps de la molécule cible, nous avons envisagé de mettre en œuvre une réaction d'insertion dans un lien oxygène-hydrogène. En effet, ce type de réactions est connu pour donner accès à divers produits étherés dont des composés cycliques.<sup>227</sup>

##### IV.4.1. Bibliographie sur les réactions d'insertion dans un lien O-H

Les réactions d'insertion dans un lien O-H sont basées sur la décomposition de composés diazoïques, en présence de molécules contenant une fonction hydroxyde (eau, alcools, phénols ou acides carboxyliques) (Schéma 50).<sup>228</sup>

**Schéma 50.** Réaction d'insertion dans un lien OH



L'exemple le plus connu de ces réactions est probablement l'estérification développée par Arndt-Eistert d'acides carboxyliques par action du diazométhane.<sup>229</sup>

Différents modes de décomposition de dérivés diazoïques sont connus : les réactions thermiques, photochimiques, catalysées par des acides protiques et de Lewis ou plus

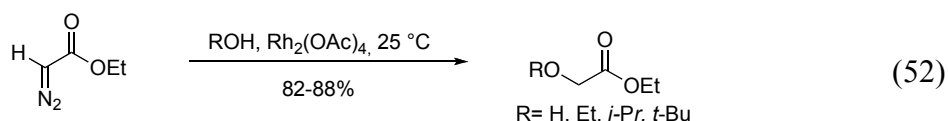
<sup>227</sup> Pour des références sur la formation de composés étherés via des réactions d'insertion OH, voir : a) Moody, C. J.; Taylor, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 721-731. b) Davies, M. J.; Heslin, J. C.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 2473-2484. c) Heslin, J. C.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 1417-1423. d) Moody, C. J.; Taylor, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5351-5352. e) Moyer, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5223-5230.

<sup>228</sup> Miller, D. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10811-10843.

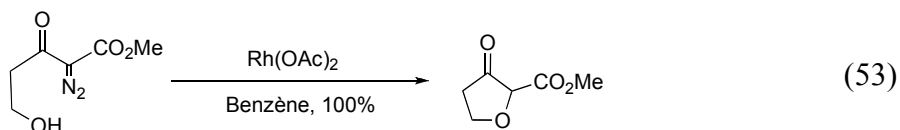
<sup>229</sup> a) Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193-2256. b) Bachmann, W. E.; Struve, W. S. *Org. React.* **1942**, 1, 38-62. c) Arndt, F.; Eistert, B. A. *Ber.* **1935**, 68B, 200-208.

récemment, les réactions catalysées par les métaux de transition.<sup>230</sup> Nous nous intéresserons plus particulièrement à ces dernières.

En 1973, Teyssié et Hubert,<sup>231</sup> ont rapporté que le complexe du rhodium (II) acétate était un très bon catalyseur pour la réaction de décomposition de composé diazoïque dérivé de l'acétate d'éthyle, permettant des réactions d'insertion dans le lien O-H de divers alcools pour donner les alcoxyacétates correspondants avec de très bons rendements (Équation 52). La réaction d'insertion est de premier ordre pour la concentration du catalyseur de rhodium, indiquant que le métal est présent dans l'étape cinétiquement déterminante.



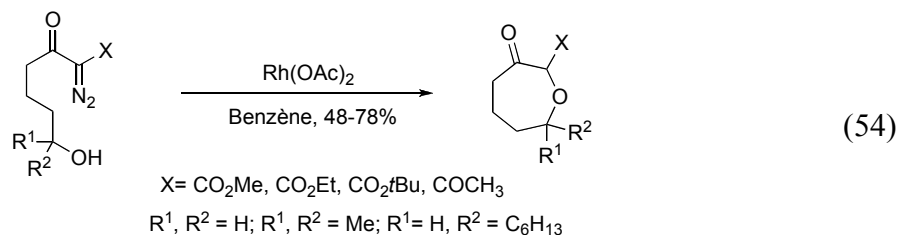
L'étude des réactions d'insertion dans des liens O-H a ensuite connu un essor avec les travaux des groupes de Rapoport<sup>227e</sup> et de Moody<sup>227a-d</sup> qui ont développé séparément des applications synthétiques de cette réaction dans les années 1980 (Équations 53 et 54).



Rapoport a rapporté la cyclisation intramoléculaire d'un composé diazoïque, catalysée par le dimère de rhodium (II) acétate dans le benzène, pour la formation d'un dérivé de tétrahydrofurane avec un rendement quantitatif (Équation 52).

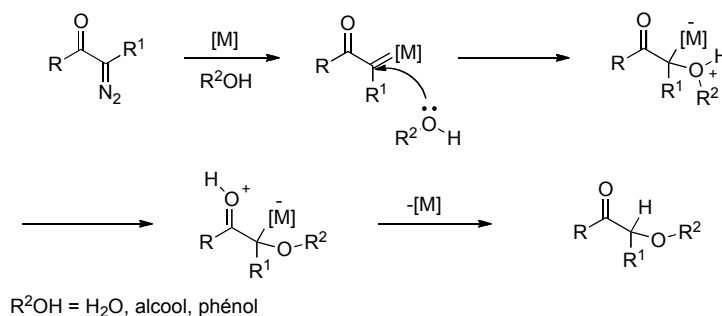
<sup>230</sup> a) Regitz, M.; Maas, G. In *Diazo Compounds*, Academic Press, 1986. b) Doyle, M. P. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1995; Vol. 12. 421 c) Doyle, M. P.; McKervy, M. A.; Ye, T. In *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1998.

<sup>231</sup> Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petiniot, N.; Teyssié, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695-702.



Moody a étendu la méthode à la synthèse de cycles à sept et huit chaînons (Équation 54).<sup>227c</sup> Les catalyseurs de cuivre,<sup>232</sup> de ruthénium,<sup>233</sup> de nickel<sup>234</sup> et de scandium,<sup>235</sup> ont montré également une certaine activité dans les réactions d'insertion OH, mais les complexes de rhodium, notamment le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , restent les plus efficaces et les plus utilisés. D'un point de vue mécanistique, même si le produit obtenu est issu formellement de l'insertion d'un carbène dans un lien O-H, il est postulé que cette réaction correspond à l'attaque nucléophile d'un alcool sur le carbène métallique électrophile pour former un oxonium.<sup>227c,230a</sup> Un transfert-1,2 de proton du carbonyle au carbone et une régénération du catalyseur conduisent enfin au produit issu de l'insertion (Schéma 51).

**Schéma 51.** Mécanisme postulé pour l'insertion dans un lien O-H<sup>230a</sup>



<sup>232</sup> a) Casanova, R. ; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 417-422. b) Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376-5381. c) Haupter, F. ; Pucek, A. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 249-252. d) Morilla, M. E.; Molina, M. J.; Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 2914-2918. e) Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594-4595.

<sup>233</sup> a) Simal, F. ; Demonceau, A. ; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 63-66. b) Cenini, S. ; Cravotto, G. ; Giovenzana, G. B. ; Palmisano, G. ; Penoni, A. ; Tollari, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3637-3640.

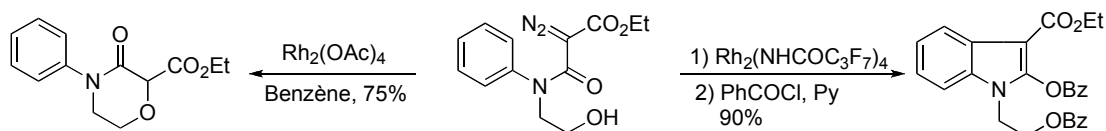
<sup>234</sup> Takebayashi, M. ; Ibata, T. ; Hokara, H. ; Kim, B. H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2392

<sup>235</sup> Pansare, S. V.; Jain, R. P.; Bhattacharyya, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5255-5258.

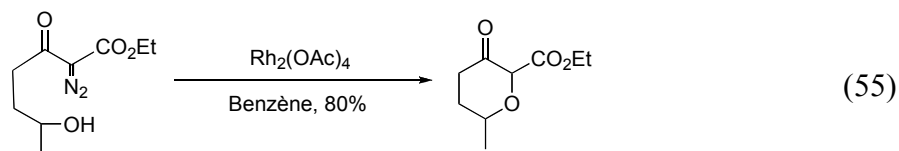


Il est également important de souligner la sélectivité des carbénoïdes de rhodium(II) acétate envers les liaisons oxygène-hydrogène lorsque la molécule présente d'autres sites d'insertion comme des liens C-H ou des insaturations (Schéma 52). D'autres catalyseurs de rhodium comme le rhodium(II) perfluorobutyramidate ont une préférence pour d'autres sites d'insertion, comme un cycle aromatique.<sup>236</sup>

**Schéma 52.** Sélectivité du rhodium(II) acétate vs le rhodium(II) perfluorobutyramidate



Concernant nos travaux, nous nous sommes tout particulièrement intéressés aux études de Moody rapportant la formation d'éthers cycliques à six chaînons (Équation 55).



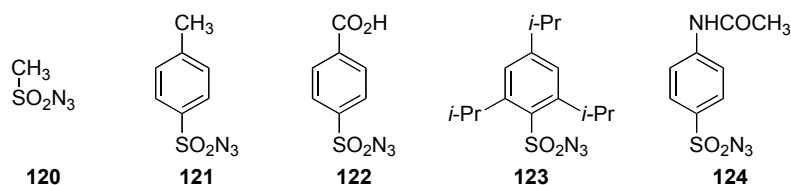
Une insertion O-H d'un carbénoïde de rhodium, provenant du déplacement d'un diazo par le catalyseur de rhodium(II) acétate, dans le benzène à reflux permet d'obtenir 80% d'un cycle tétrahydropyran, correspondant au cycle que nous souhaitons obtenir.

#### IV.4.2. Formation du composé diazoïque

Les réactions d'insertion dans un lien O-H nécessitent d'abord la formation d'un composé diazoïque, qui par dégradation à l'aide d'un métal de transition, permettra de réaliser la transformation désirée. Les possibilités réactionnelles offertes par la réactivité des composés diazoïques ont entraîné une forte avancée dans la synthèse de tels substrats.<sup>230a</sup>

<sup>236</sup> Cox, G. G.; Moody, C. J.; Austin, D. J.; Padwa, A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 5109-5126.

La méthode de transfert de diazo, préalablement décrite par Dimroth en 1910,<sup>237</sup> puis développée par d'autres groupes,<sup>238</sup> est devenue la méthode de choix pour la préparation de composés diazoïques. Le groupe de Regitz a largement contribué à sa popularisation.<sup>239</sup> Les transferts de diazo sont basés sur le transfert d'un groupement diazo d'un composé donneur à un composé accepteur. Le composé donneur est de manière générale un dérivé d'azoture de sulfonyle (Figure 15).<sup>239c,240</sup> Parmi les divers azotures pouvant être utilisés, notons l'azoture de tosylo **121**, souvent rapporté pour la formation des composés diazoïques, mais potentiellement explosif.<sup>241</sup> En termes de réactivité, l'azoture de méthanesulfonyle (mésyle) **120** est supérieur au tosylo et le sous-produit sulfonamide de la réaction de transfert est facilement éliminé par un lavage avec une solution aqueuse à 10 % de NaOH. Il est important de noter que l'azoture de mésyle est toutefois le plus dangereux des dérivés azotures à cause de sa sensibilité aux chocs mécaniques et sa capacité de décomposition explosive. L'azoture de *p*-carboxylbenzènesulfonyle (*p*-CBSA) **122**,<sup>242</sup> soluble dans l'eau, l'azoture de 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyle<sup>243</sup> **123** et l'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyle (*p*-ABSA)<sup>244</sup> **124** sont des composés pouvant être utilisés de manière plus sûre que l'azoture de tosylo et permettent une séparation plus aisée des produits.



<sup>237</sup> Dimroth, O. *Ann. Chem.* **1910**, 373, 336-370.

<sup>238</sup> a) ) Curtius, T. ; Klavehn, W. *J. Prakt. Chem.* **1926**, 112, 65-87. b) von E Doering, W. ; DePuy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5955-5957. c) Fusco, R. ; Bianchetti, G. ; Pocar, D. ; Ugo, R. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 802-812. d) Rosenberg, M. ; Yates, P. ; Hendrickson, J. B. ; Wolf, W. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2285-2289.

<sup>239</sup> a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 733-749. b) Regitz, M., 'Transfer of Diazo Groups', in *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry* ; Vol. 6. Foerst, W., Ed. ; Academic Press : New York, 1971, 81-126. c) Regitz, M. *Synthesis*, **1972**, 351-373. d) Regitz, M. ; Maas, G. *Diazo Compounds ; Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1986.

<sup>240</sup> Regitz, M. ; Hocker, J. ; Liedhegener, A. *Org. Synth. Coll. Vol. 5*, Baumgarten, H. E., Ed. ; John Wiley & Sons : New York, 1973, 179-183.

<sup>241</sup> Pour des références sur des accidents dus à l'azoture de tosylo, voir : a) Rewicki, D. ; Tuchscherer, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, 11, 44-45. b) Spencer, H. *Chem. Brit.* **1981**, 17, 106.

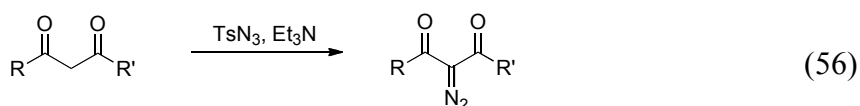
<sup>242</sup> Hendrickson, J. B. ; Wolf, W. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3610-3618.

<sup>243</sup> Lombardo, L. ; Mandler, L. N. *Synthesis* **1980**, 368-369.

<sup>244</sup> Hatch, C. E., III ; Baum, J. S. ; Takashima, T. ; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3281-3285.

**Figure 15.** Exemples d'azotures de sulfonyle

Le transfert de diazo en position  $\alpha$  de composés carbonylés nécessite la présence d'une base pour déprotoner le substrat. Les composés esters maloniques,  $\beta$ -céto-esters,  $\beta$ -céto-amides, ou  $\beta$ -dicétones sont convertis facilement en produits 2-diazo-1,3-dicarbonyle par addition d'azoture de tosylo dans l'acétonitrile ou l'éthanol en présence de triéthylamine (Équation 56).<sup>245</sup> D'autres bases comme la DBU,<sup>246</sup> le carbonate de potassium,<sup>247</sup> l'hydroxyde de sodium<sup>248</sup> ou le *tert*-butoxyde de potassium<sup>249</sup> peuvent également être utilisées selon la nature du substrat.



Bien que l'utilisation des transferts de diazo soit fortement répandue pour la synthèse de composés carbonylés diazoïques, nous pouvons souligner l'existence d'autres méthodes qui peuvent être complémentaires. Ainsi, la réaction de Foster consiste à la formation d'un oxime en position  $\alpha$  du composé carbonylé, suivie par une réaction par la chloramine.<sup>250</sup> La décomposition de Bamford-Stevens de tosylhydrazones,<sup>251</sup> relativement semblable à la déshydrogénation de composés hydrazones,<sup>252</sup> est encore utilisée, permettant d'éviter le stockage de composés diazoïques.<sup>253</sup>

<sup>245</sup> Pour des exemples de transferts de diazo par réaction de l'azoture de tosylo et de la triéthylamine sur des substrats carbonylés, voir : a) Regitz, M. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 3128-3147. b) Lowe, G. ; Yeung, H. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1973**, 2907-2910. c) Srikrishna, A.; Beeraiah, B.; Satyanarayana, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, 17, 1544-1548. d) Ida, R.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4855-4859.

<sup>246</sup> Rao, Y. K., Nagarajan, M. *Indian J. Chem., Sect. B* **1986**, 25, 735-737.

<sup>247</sup> Koskinen, A. M. P. ; Munoz, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 652-653.

<sup>248</sup> Ledon, H. *Synthesis* **1974**, 347-348.

<sup>249</sup> Regitz, M. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 1210-1224.

<sup>250</sup> a) Forster, M. O. *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 260-267. b) Meinwald, J.; Gassman, P. G.; Miller, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4751-4752.

<sup>251</sup> a) Bamford, W. R. ; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735-4740. b) Fang, F. G. ; Maier, M. E. ; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 831-838.

<sup>252</sup> Allinger, N. L. ; Freiberg, L. A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1490-1491.

<sup>253</sup> Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479-1492.

Au vu des résultats rapportés dans la littérature pour les transferts de diazo, nous avons choisi d'utiliser des azotures pour synthétiser le composé diazoïque précurseur de la réaction d'insertion O-H (Tableau 34).

**Tableau 34.** Formation du composé diazoïque par transfert de diazo

Entrée	Azoture	Base	Solvant	Rendement (%)
1	TsN <sub>3</sub> ( <b>121</b> )	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN	75
2	TsN <sub>3</sub> ( <b>121</b> )	DBU	CH <sub>3</sub> CN	70
3	<i>p</i> -ABSA ( <b>124</b> )	Et <sub>3</sub> N	THF	70

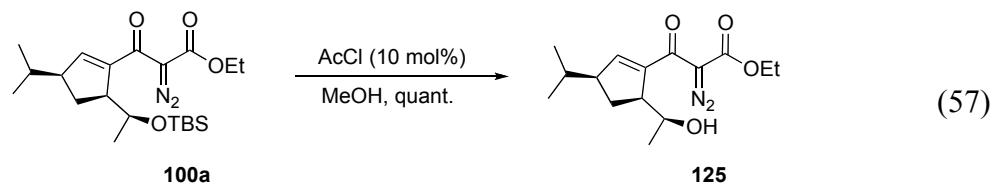
Le composé diazoïque **100a** est obtenu avec un bon rendement de 75% lorsque l'azoture de tosylo est ajouté au cétoester **103a** préalablement traité avec Et<sub>3</sub>N (entrée 1). Toutefois le sous-produit de la réaction, le *p*-toluènesulfonamide, est difficile à séparer dans notre cas sur gel de silice et quelques traces de celui-ci subsistent. L'utilisation de *p*-ABSA<sup>254</sup> **124** dans le THF a permis d'obtenir le composé diazoïque **100a** avec un bon rendement de 70% et sans trace de sous-produit. Le sulfonamide résultant de la réaction précipite en présence d'éther et est aisément filtré sur Celite®.

#### IV.4.3. Réaction de cyclisation par une insertion dans un lien O-H

Le composé diazoïque **100a** a ensuite été soumis à une déprotection de l'alcool secondaire selon les conditions de Mondal,<sup>255</sup> par traitement avec 10% de chlorure d'acétyle dans du méthanol, permettant de générer de façon *in situ* du HCl (Équation 57). L'alcool désiré **125** est obtenu de façon quantitative en utilisant ces conditions.

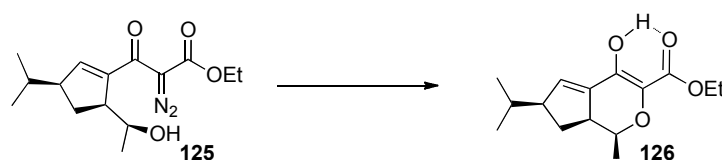
<sup>254</sup> Hatch, C. E., III ; Baum, J. S. ; Takashima, T. ; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3281-3285.

<sup>255</sup> Khan, A.; Mondal, E. *Synlett* **2003**, 694-698.



Une fois le composé **125** en main, nous l'avons directement soumis à une réaction d'insertion O-H. Diverses conditions ont été testées afin de faire une étude qualitative de leurs effets sur la formation du bicyclic désiré (Tableau 35).

**Tableau 35.** Essais qualitatifs d'insertion O-H pour la formation du bicyclic **126**



Entrée	Conditions	Observations (CCM)
1	<b>Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (5 mol%), Benzène, 80 °C [0.027 M], 30 min</b>	<b>complet (90% isolé)</b>
2	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (5 mol%), Benzène, 80 °C [0.027 M], 18h	dégradation
3	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (5 mol%), Benzène, 40 °C [0.027 M], 3h	1:1 produit départ : bicyclic
4	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (5 mol%), DCM, 25 °C [0.027 M], 3h	1:1 produit départ : bicyclic
5	Rh <sub>2</sub> (tpa) <sub>4</sub> (5 mol%), DCM, 25 °C [0.027 M], 1h +2h à reflux	formation du carbénoïde de Rh, mais pas de cyclisation

Le catalyseur Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, étant généralement rapporté dans les réactions d'insertion O-H, a été essayé en premier lieu. L'utilisation de 5 mol% de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> dans le benzène à 80 °C a permis d'observer une réaction complète après 30 min par CCM, et 90% du produit désiré ont pu être isolés (Tableau 35, entrée 1). Une analyse par RMN nous a permis de conclure que le produit obtenu correspondait à la forme céto-énolique ( $\delta_{\text{H}}$  ppm = 10.8 ppm). Le produit désiré est identifiable avec la lumière UV car il émet une forte fluorescence du fait, probablement, de ses insaturations conjuguées. Une augmentation de la durée de la réaction à 18h, entraîne une dégradation du produit puisque aucun produit d'insertion n'a pu être observé par CCM (entrée 2). La température du milieu réactionnel a été également diminuée pour éviter des conditions trop dures. Malheureusement, quand la réaction est réalisée à 40 °C dans le benzène, un mélange de produit de départ et du bicyclic en proportion 1 :1 est obtenu (entrée 3). Un reflux du

solvant est donc nécessaire à la réaction. Un changement de solvant pour le dichlorométhane ne nous a pas permis d'améliorer nos observations et là aussi, la réaction n'était pas complète après une durée de 3h (entrée 4). Un autre catalyseur de rhodium, le  $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ , plus encombré que le dimère de rhodium acétate, a également été essayé ; ainsi 5 mol% de ce catalyseur dans le DCM à température ambiante pendant 1h, puis à reflux pendant 3h n'ont permis aucune formation du produit désiré. Bien que le groupement diazoïque ait été déplacé par le rhodium, le  $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$  ne semble pas catalyser l'insertion dans le lien oxygène-hydrogène. L'obtention du composé bicyclique est donc possible par catalyse au  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  dans le benzène à 80 °C, mais son isolement par chromatographie sur silice reste sensible et nécessite une désactivation préalable de la silice par traitement à la triéthylamine.

## Chapitre 5

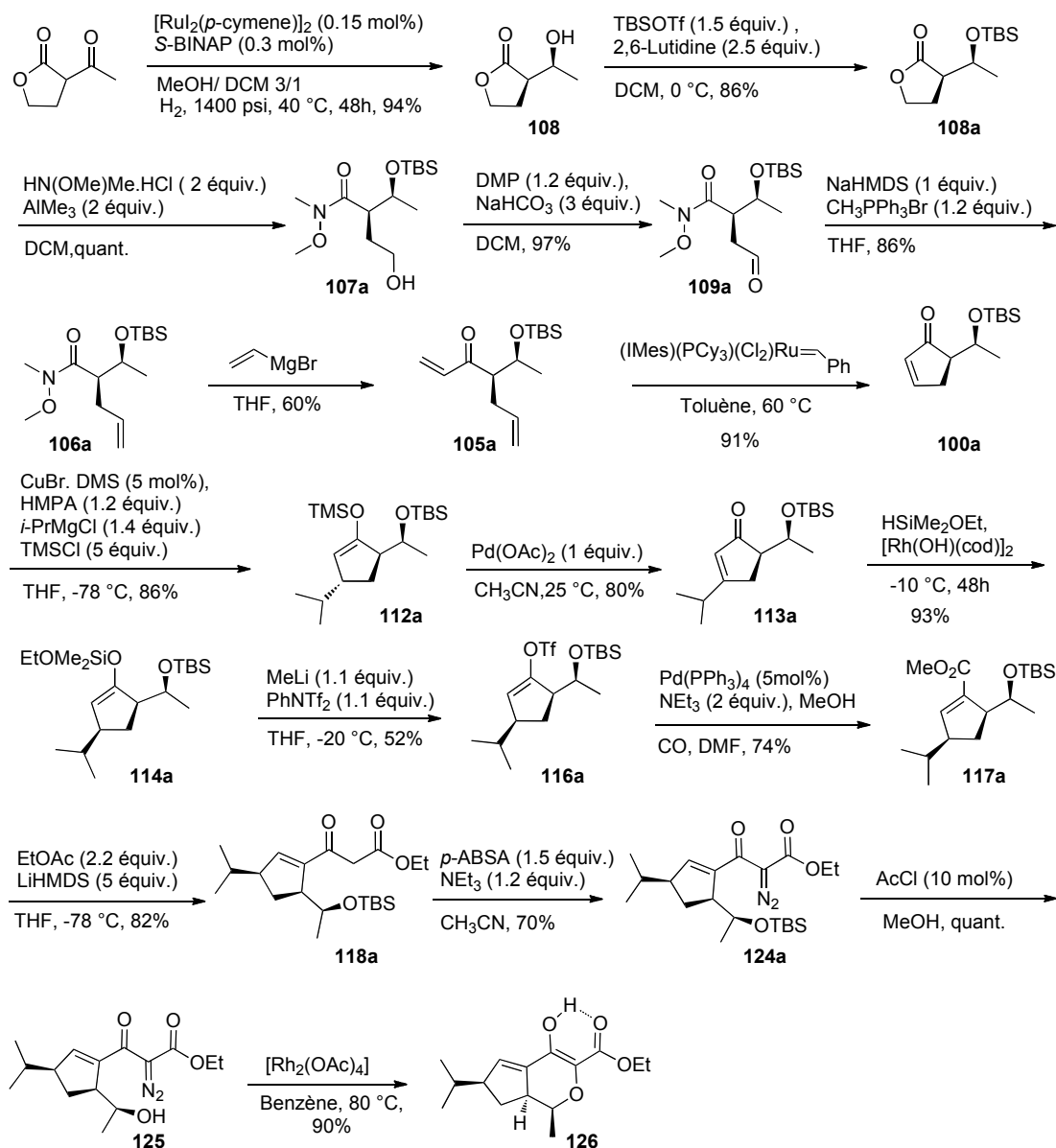
### *Conclusion et perspectives pour la synthèse de l'Hodgsonox*

L'Hodgsonox représente un défi synthétique de par sa structure tricyclique contenant une fonction éther diallylique et six centres stéréogéniques. Le groupe du Pr. Lebel a entrepris d'en réaliser la synthèse en planifiant de former les doubles liaisons terminales au moyen de la méthodologie de méthylation catalysée par un métal de transition développée au sein du groupe. Au cours des dernières années, différentes stratégies de synthèse ont été explorées, visant à former le tricycle de diverses manières. La formation préalable du cycle pyranique suivit de celle du cycle à 5 chaînons au moyen d'une réaction de métathèse a tout d'abord été étudiée par Alexandre Clavel. Une autre stratégie, plus convergente, est actuellement entreprise par Nicolas Lévaray et consiste à former les deux cycles principaux au moyen d'une réaction de Pauson Khand. La voie de synthèse étudiée au cours de cette thèse repose sur la préparation préalable du cycle à 5 chaînons, suivie de la formation du pyrane au moyen d'une réaction d'insertion dans un lien O-H. L'objectif commun de ces voies réside dans l'obtention de composés carbonylés, qui pourront être méthylénés au moyen des conditions douces de notre méthodologie.

Une réaction de dédoublement cinétique selon la méthode de Noyori a permis de former dès la première étape, deux centres stéréogéniques *R* et *S* avec de très bon excès diastéréo- et énantiomérique, qui permettent de diriger le reste de la synthèse de façon diastéréosélective. L'autre énantiomère de la molécule pourrait également être obtenu par la réaction d'hydrogénation asymétrique en utilisant l'énantiomère (*R*)-BINAP. La préparation du cycle à 5 chaînons à partir duquel la molécule désirée sera construite, a nécessité 7 étapes avec un rendement global de 37%.

L'introduction du groupement *isopropyle* a été réalisée aisément par une addition conjuguée, suivie d'une séquence réaction de Saegusa-réaction d'hydrosilylation pour obtenir la stéréochimie *cis* désirée avec un rendement de 64% sur 3 étapes. Finalement, une étape de réaction de carbonylation permet d'avoir accès à une chaîne céto-ester qui

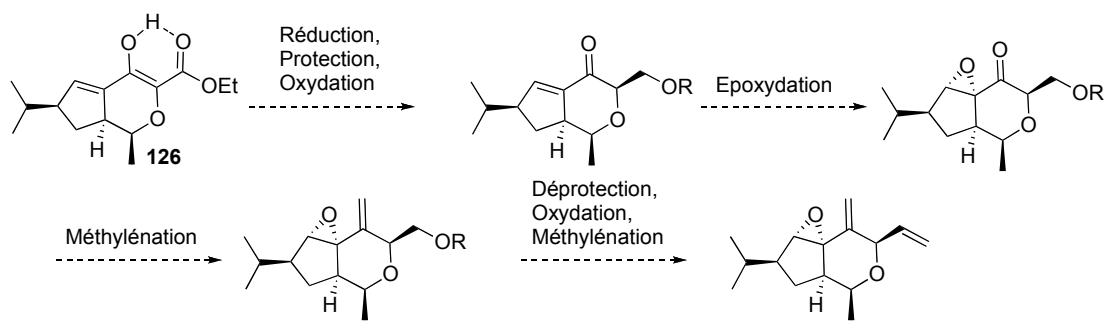
est soumise à un transfert de groupement diazonium, suivie d'une réaction d'insertion dans un lien O-H. La formation du bicyclic **126** est très linéaire, mais permet d'obtenir la base structurale de l'Hodgsonox en respectant la stéréochimie relative avec un rendement global de 12% sur 16 étapes.



Certaines réactions sont des étapes limitantes dans cette voie, comme la préparation du diène **105a**, puisqu'on forme également un sous-produit en quantités notables lors du parachèvement de la réaction, et l'échange silane-triflate dont le rendement n'excède pas 52% pour la formation du composé **116a**.



La suite des travaux consistera à former l'époxyde, après avoir préalablement réduit la fonction céto-ester. Il sera nécessaire de procéder en plusieurs étapes pour former les deux doubles liaisons terminales. En effet, la présence de deux groupements carbonyles pourrait entraîner un équilibre de la molécule vers une forme céto-énolique non réactive dans la réaction de méthylation développée au sein du groupe de recherche. Ainsi, une première réaction de méthylation de la cétone en présence d'un alcool primaire protégé est envisagée. Une deuxième réaction de méthylation de l'aldéhyde issu de la déprotection et de l'oxydation de l'alcool primaire permettra d'aboutir à la molécule cible.



## *Partie expérimentale*

## Notes Générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée un minimum de huit heures à 110 °C ou à la flamme, et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standards pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.<sup>256</sup> Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les solvants usuels sont de qualité *ACS* et proviennent de la compagnie VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits chimiques utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals Inc., Fluka et Riedel-de Haën et Matrix Scientific et sont de qualité *reagent*. Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (EMD Silica Gel F<sub>254</sub>, 250 µm d'épaisseur) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM) ou solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO<sub>4</sub>). Les chromatographies sur colonne de type *flash* ont été réalisées selon la procédure décrite par W. C. Still<sup>257</sup> en utilisant un gel de silice de la compagnie Silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh ; diamètre des pores 60 Å et aire spécifique 500

---

<sup>256</sup> Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley: New York, **1986**.

<sup>257</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

m<sup>2</sup>/g). L'hexane et l'acétate d'éthyle utilisés comme gradient lors des chromatographies proviennent de chez EMD Chemicals Inc. et sont de qualité *Omnisolv*.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et <sup>31</sup>P ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz (<sup>1</sup>H), 75 MHz (<sup>13</sup>C)), AV-300 (300 MHz (<sup>1</sup>H), 75 MHz (<sup>13</sup>C)) et AV-400 (400 MHz (<sup>1</sup>H), 100 MHz (<sup>13</sup>C), 162 MHz (<sup>31</sup>P)) avec un découplage proton complet dans le cas du <sup>13</sup>C. Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré pour les spectres <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = large), de sa ou de ses constantes de couplage exprimées en Hz, de son intégration et de son assignation. Les valeurs des déplacements chimiques sont rapportées en anglais (1.0 au lieu de 1,0) pour éviter la confusion. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes du premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY et NOESY.

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse couplées avec un spectromètre de masse (GC/MS) ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard 6890 *series GC* System, équipé d'un injecteur automatique HP 7683 *series injector* et d'un détecteur de masse HP 5973 *Mass Selective Detector* à ionisation EI (*Electron Impact*) ou CI (*Chemical Impact*) dont le gaz ionisé est le méthane (CH<sub>4</sub>). Les produits sont injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS. La température des injecteurs et des détecteurs était de 250 °C, et le débit total du gaz porteur (hydrogène) était de 2 mL/min. Dans tous les cas, les résultats sont rapportés de la façon suivante : méthodes d'analyse et temps de rétention. Deux méthodes d'analyse ont été utilisées pour la mesure des conversions réactionnelles (substrat/produit) :

Faster 40 : débute à 40 °C pendant 2 minutes suivi de 10 °C par minute jusqu'à 140 °C puis 20 °C par minute jusqu'à 300 °C.

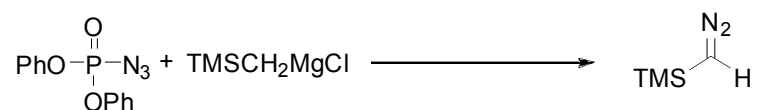
HTemp : débute à 40 °C puis 20 °C par minute jusqu'à 300 °C pendant 5 minutes.

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR, Perkin-Elmer *Spectrum One* équipé d'un ATR *Golden Gate Diamond*. Seules les bandes d'absorption les plus intenses ou les plus caractéristiques de fonctions organiques sont rapportées en  $\text{cm}^{-1}$ . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Les mesures ont été effectuées à température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,00 mL ou de 0.80 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm ou 0.1 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masses de haute résolution ont été obtenus sur un LC/MSD TOF *Time-of-Flight Mass Spectrometer System* d'Agilent Technologies avec une ESI (*Electron Spray Ionization*) comme source d'ionisation par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal.

Les procédures générales décrivant les protocoles expérimentaux sont placées en annexe de même que la caractérisation de l'ensemble des produits synthétisés. Par ailleurs, cette partie du manuscrit sera rédigée exclusivement en anglais.

***Annexes A******Development of a Multicatalytic Tandem of Methylenation and  
Heck Coupling Reactions***

**General procedure for synthesis of trimethylsilyldiazomethane.**<sup>258,259</sup>



A three-necked round bottom flask was equipped with a 250 ml pressure-equalizing dropping funnel capped with a rubber septum. The apparatus is flushed with argon and an argon atmosphere was maintained throughout the reaction. A solution of diphenylphosphorazidate (46.0 g, 167 mmol) in ethyl ether (200 mL) is placed in the flask with a syringe. The Grignard reagent (200 mL, 200 mmol) is transferred to the dropping funnel, the flask is cooled at -10 °C and the stirring is started. The Grignard reagent is added dropwise at such a rate that the internal temperature is maintained below 0 °C. Once the addition completed, the flask is placed in an ice bath and the mixture is stirred for 2 hours. The flask is then stored in a refrigerator overnight. The reaction mixture is cooled again to -15 °C with vigorous stirring; water (50 mL) is carefully added dropwise at such a rate that the internal temperature is maintained below 0 °C and the stirring is continued for 30 minutes. The reaction mixture is then filtered by suction using a Buchner. The white solid is thoroughly washed with three 50 mL portions of diethyl ether. The combined filtrate is washed with two 50 mL portions of water and dried over sodium sulfate. After the sodium sulfate is removed by filtration, the filtrate is placed in a 1 L round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar, the solution is slowly concentrated by distillation at atmospheric pressure. The remaining deep yellow solution is distilled through a "U" tube under reduced pressure (0.1 mmHg). The distillate is then dried over sodium sulfate. The drying agent is removed by filtration and the solution is concentrated by distillation until the temperature reaches 80 °C. The resulting product is stored in a refrigerator with protection from light.

The concentration of trimethylsilyldiazomethane was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis: 46 mg of dibenzyl was dissolved in 0.5 mL of trimethylsilyldiazométhane

<sup>258</sup> Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328.

<sup>259</sup> Although it is possible to use a commercial solution's in ether (see ref. 4), it is highly recommended to check the purity of these solutions (<sup>1</sup>H NMR or GC-MS spectra) prior to use, as the quality change from batch to batch,. For instance, we have experienced a batch from Aldrich that contain up to 50% of TMSCH<sub>2</sub>Cl. See : Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047-3050.

and 0.5 mL of  $\text{CDCl}_3$ . The concentration was determined as follow:  $[\text{A}] = 2 \times \text{dibenzyl integration (2.99 ppm)} / \text{diazole integration (2.58 ppm)}$ .

**Procedure A: Methylenation ( $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ )/ Heck ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ) in a one pot process**

To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.027 g, 0.030 mmol) and triphenylphosphine (263 mg, 1.00 mmol) in dry THF (10.0 ml) under argon atmosphere, was added 2-propanol (0.760 mL, 10.0 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture was added trimethylsilyldiazomethane (0.250 mL of a 5.6 M solution in ether, 1.40 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature and monitored by TLC. Upon completion of the methylenation reaction residues of triphenylphosphine were oxidized by a solution of 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  in water (0.006 mL, 0.10 mmol) and the mixture was heated at 60 °C until completion (1-3 hours). Then, anhydrous DMF (10.0 mL) was added to the solution, followed by aryl bromide (2.00 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.014 mg, 0.020 mmol), *n*- $\text{Bu}_4\text{Br}$  (0.016 mg, 0.005 mmol) and  $\text{NEt}_3$  (0.700 mL, 5.00 mmol). The reaction mixture was stirred at 100-110 °C. The reaction was monitored by TLC following the disappearance of the styrene. After completion, the reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layers were then dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash chromatography and stilbene was obtained as a white solid.

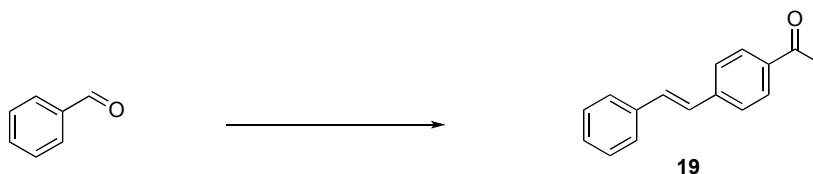


**Procedure B : Methylenation (CuCl)/ Heck (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>/[(*t*-Bu)<sub>3</sub>PH]BH<sub>4</sub>) in a one pot process**

To a solution of CuCl (0.005 g, 0.051 mmol) and triphenylphosphine (263 mg, 1.00 mmol) in dry THF (10.0 ml) under argon atmosphere, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by the aldehyde compound (1.00 mmol). The mixture was heated at 60 °C and a solution of trimethylsilyldiazomethane (0.250 mL of a 5.6 M solution in ether, 1.40 mmol) was added. The resulting yellow mixture was stirred at 60 °C and monitored by TLC. Upon completion of the methylenation reaction, aryl bromide (1.00 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (15.5 mg, 0.015 mmol), [(*t*-Bu)<sub>3</sub>PH]BF<sub>4</sub> (8.7 mg, 0.03 mmol) followed by Cy<sub>2</sub>NMe (0.276 mL, 1.10 mmol) were added. The resulting mixture was heated at reflux under a flux of argon until completion. When the reaction was completed by TLC analysis, it was diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layers were then dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash chromatography and stilbene was obtained as a white solid.

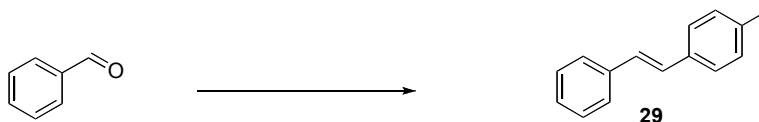
**Procedure C : Methylenation (CuCl)/ Heck (Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(*o*-tol)<sub>3</sub>) in a one pot process**

To a solution of CuCl (0.005 g, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (0.263 g, 1.00 mmol) in dry THF (10 ml) at 25 °C, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by the aldehyde compound (1.00 mmol). The mixture was heated at 60 °C and the trimethylsilyldiazomethane (0.250 mL of a 5.6 M solution in ether, 1.40 mmol) was added. The resulting yellow mixture was stirred at 60 °C and monitored by TLC. Upon completion of the methylenation reaction, the mixture was diluted in triethylamine (2.00 ml). To this solution, were added the aryl bromide (1.00 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11.2 mg, 0.050 mmol) and P(*o*-tolyl)<sub>3</sub> (30.4 mg, 0.100 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C under argon flux to evaporate THF. The reaction was monitored by TLC by following the disappearance of the styrene. After completion, the reaction mixture was evaporated and the crude product was then purified by flash chromatography with a pre-absorption on silica giving desired stilbene as a white solid.

**(E)- 4-acetylstilbene (19)**

The title compound was prepared from benzaldehyde (101  $\mu$ L, 1.00 mmol) and 4-bromoacetophenone (199 mg, 1.00 mmol) according to the procedure A. The desired stilbene (65.0 mg, 30%) was obtained after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) as a yellow solid.

**Rf** 0.61 (20% EtOAc/hexanes) **mp** 139 °C (litt.:138.7-144.8 °C)<sup>260</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.59 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.55 (d,  $J$  = 7 Hz, 2H, Ar), 7.39 (t,  $J$  = 7, 7 Hz, 2H, Ar), 7.31 (t,  $J$  = 7, 7 Hz, 1H, Ar), 7.23 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H, CH=CH), 7.13 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H, CH=CH), 2.61 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>) ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  197.4, 141.9, 136.6, 135.9, 131.4, 128.8, 128.7, 128.3, 127.4, 126.8, 126.4, 26.6 ; **IR** (neat) 3020, 1677, 1601, 1267, 964, 820, 754 cm<sup>-1</sup> ; **HMRS (ESI)** calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O [M+H]<sup>+</sup> : 223.1117. Found: 223, 1115.

**(E)- 4-Methylstilbene (29)**

The title compound was prepared from benzaldehyde (0.101 mL, 1.00 mmol) according to the procedure A. The desired stilbene (87 mg, 45%) was obtained after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) as a yellow solid.

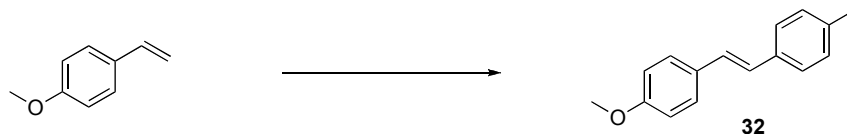
**Rf** 0.45 (10% EtOAc/hexanes) **mp** 144 °C (litt.:121-122 °C)<sup>261</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.51 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.41 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.36 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.25 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H, Ar), 7.18 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.10 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H, CH=CH), 7.05 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H, CH=CH), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 137.5, 137.5, 134.5, 129.4, 128.7, 128.6, 127.6, 127.4, 126.5, 126.4,

<sup>260</sup> AksIn, O.; Türkmen, H.; Artok, L.; Çetinkaya, B.; Ni, C.; Büyükgüngör, O.; Ozkal, E., *J.Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3027-3036.

<sup>261</sup> Zhou, L.; Wang, L. *Synthesis* **2006**, 16, 2653-2658.

21.3. **IR** (neat) 3025, 2915, 2859, 1594, 1511, 1447, 969, 808, 749, 707, 690  $\text{cm}^{-1}$ ;  
**HMRS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 217.0987. Found : 217.099.

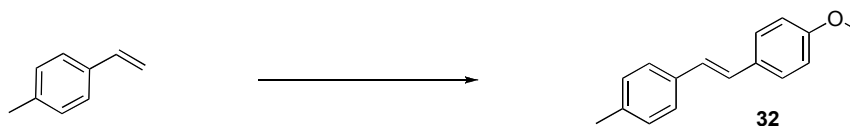
**(E)-1-(4'-Methylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-ethene (32)**<sup>262</sup>



The title compound was prepared from *p*-anisaldehyde (122  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) and 4-bromotoluene (123  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the procedure A, B or C. After flash chromatography (1-5% EtOAc/hexanes), the desired stilbene (Procedure A : 157 mg, 70%; Procedure B : 112 mg, 50%; Procedure C : 197 mg, 88%) was obtained as a white solid.

**R<sub>f</sub>** 0.5 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 163-164  $^{\circ}\text{C}$  (litt.:160-162  $^{\circ}\text{C}$ )<sup>263</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.40 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.16 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.03 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.96 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.90 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.36(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.1, 137.0, 134.8, 130.3, 129.3, 127.5, 127.2, 126.5, 126.1, 114.1, 55.3, 21.2; **IR** (neat) 3022, 2914, 2838, 1602, 1512, 1250, 1177, 1032, 968, 906, 827, 729  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ : 225.1273. Found: 225.1275.

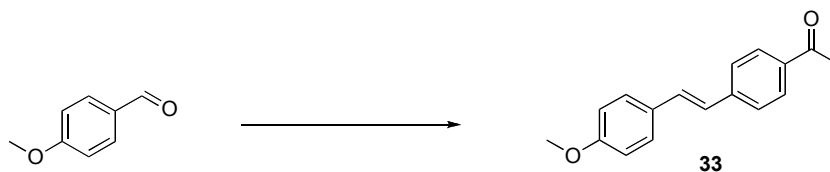
**(E)-1-(4'-Methylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-ethene (32)**<sup>262</sup>



The title compound was prepared from *p*-tolualdehyde (123  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) and 4-bromanisole (125  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the procedure A or C. The desired stilbene (Procedure A : 89 mg, 40%; Procedure C : 125 mg, 56%) was obtained after flash chromatography (1-5% EtOAc/hexanes) as a white solid.

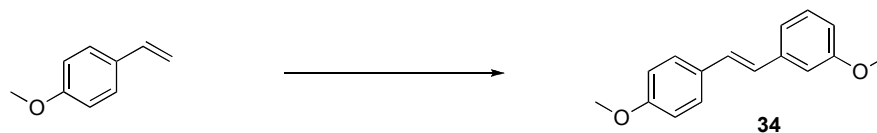
<sup>262</sup> Katrisky, A. R., Tymoshenko, D. O., Belyakovsa, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3332-3334.

<sup>263</sup> Heynekamp, J. J.; Weber, W. M.; Hunsaker, L. A.; Gonzales, A. M.; Orlando, R. A.; Deck, L. M.; Vander Jagt, D. L. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7182-7189.

**1-(4'-methoxy-*trans*-stilben-4-yl)-ethanone (33)**

The title compound was prepared from *p*-anisaldehyde (122  $\mu$ L, 1.00 mmol) and 4-bromoacetophenone (199 mg, 1.00 mmol) according to the procedure A. The desired stilbene (121 mg, 48%) was obtained after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) as a yellow solid.

**R<sub>f</sub>** 0.48 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 150 °C ; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.58 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.51 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.21 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H, CH=CH), 7.02 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H, CH=CH), 6.94 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.63 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  197.2, 159.5, 142.1, 135.2, 130.7, 129.1, 128.5, 127.8, 125.8, 124.9, 113.9, 55.0, 26.3 ;**IR** (neat) 2927, 1678, 1599, 1510, 1357, 1251, 1175, 1030, 958, 828 cm<sup>-1</sup>; **HMRS (ESI)** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 253.1223. Found : 253.1229.

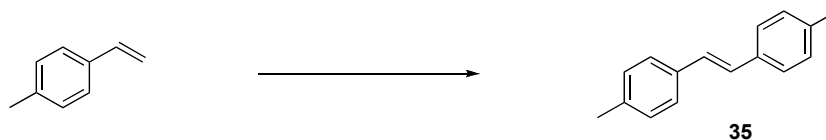
**(*E*)-2-(3-Methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethene (34).**

The title compound was prepared from *p*-anisaldehyde (122  $\mu$ L, 1.00 mmol) and 3-bromoanisole (125  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the procedure A, B or C. The desired stilbene (Procedure A : 137 mg, 57%; Procedure B : 132 mg, 55%, Procedure C : 144 mg, 60%) was obtained after flash chromatography (5 % EtOAc/hexanes) as a white solid

**R<sub>f</sub>** 0.43 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 104-105 °C (litt. : 107-108°C)<sup>3</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.23 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H, Ar), 7.08-6.87 (m, 6H, Ar, CH=CH), 6.78 (dd,  $J$  = 8, 2 Hz, 1H, Ar), 3.82 (s, 3H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, *m*-OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.8, 159.3, 139.1, 130.0, 129.6, 128.5, 127.7, 126.4, 119.0, 114.1, 112.9, 111.4, 55.3, 55.2; **IR** (neat) 3010, 2936, 2838,

1591, 1583, 1509, 1459, 1282, 1243, 1170, 1026, 971, 847, 784, 687  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 241.1223. Found: 241.1232.

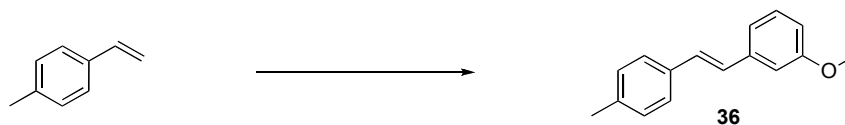
**(E)-4,4'-Dimethylstilbene (35)**<sup>264</sup>



The title compound was prepared from *p*-tolualdehyde (118  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) and 4-bromotoluene (123  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the procedure A, B or C. The desired stilbene (Procedure A : 122 mg, 55%; Procedure B : 129 mg, 58%; Procedure C : 129 mg, 62%) was obtained after flash chromatography (1-5% EtOAc/hexanes) as a white solid.

**R<sub>f</sub>** 0.65 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 182 °C (litt.: 180 °C); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J$  = 8 Hz, 4H, Ar), 7.17 (d,  $J$  = 8 Hz, 4H, Ar), 7.05 (s, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.37 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.2, 134.7, 129.3, 127.6, 126.3, 21.2; **IR** (neat) 3023, 2912, 2855, 1514, 971, 821  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 209.1324. Found: 209.1324.

**(E)-4-Methyl-3'-methoxystilbene (36)**



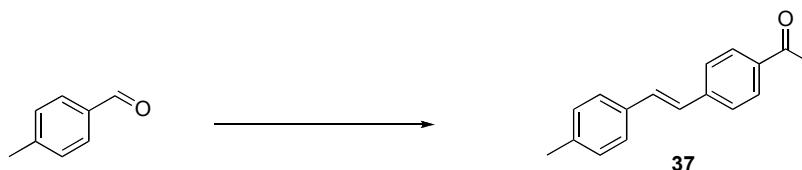
The title compound was prepared from *p*-tolualdehyde (118  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) and 3-bromoanisole (125  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the procedure A or C. The desired stilbene (Procedure A : 112 mg, 50%; Procedure C : 103 mg, 46%) was obtained after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) as a white solid.

**R<sub>f</sub>** 0.53 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 174 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.28 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H, Ar), 7.17 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.11 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7.07-7.01 (m, Ar), 6.80 (dd,  $J$  = 8, 2 Hz, 1H, Ar), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8, 138.9, 137.6, 134.4

<sup>264</sup> Warner, P., Sutherland, R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6294-6300.

,129.6, 129.4, 128.9, 127.5, 126.4, 119.1, 113.1, 111.5, 55.2, 21.3 ; **IR** (neat) 2870, 1577, 1256, 1147, 1051, 972, 771  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  : 225.1273. Found: 225.1267.

#### 4-Acetyl-4'-methylstilbene (37)



The title compound was prepared from *p*-tolualdehyde (118  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) and 4-bromoacetophenone (199 mg, 1.00 mmol) according to the procedure A or C. The desired stilbene (Procedure A : 40 mg, 17%; Procedure C : 68.4 mg, 29%) was obtained after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) as a white solid.

**R<sub>f</sub>** 0.31 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 155 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, Ar), 7.58 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.44 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.23-7.18 (m, 3H, Ar,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7.09 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.61 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.5, 142.3, 138.4, 135.7, 133.9, 131.4, 129.5, 128.9, 126.7, 126.4, 126.3, 26.6, 21.3; **IR** (neat) 2921, 2853, 1680, 1598, 1266, 1182, 969, 827  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  : 237.1273. Found: 235.1277.

#### (*E*)-1-(4-Methylphenyl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethene (39)

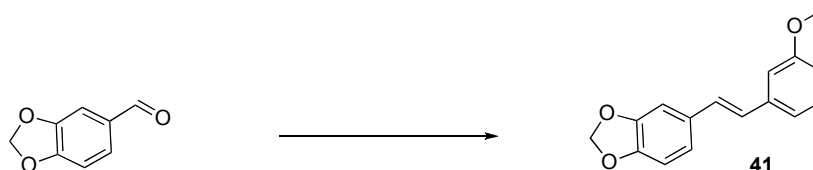


The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) and 4-bromotoluene (123  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the procedure A or C. The desired stilbene (Procedure A : 119 mg, 50%; Procedure C : 100 mg, 42%) was obtained after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) as a white solid.

**R<sub>f</sub>** 0.53 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 108 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.15 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar), 7.06 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H, Ar), 6.98 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.94-6.89 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ , Ar), 6.79 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, Ar),

5.97 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.1, 147.1, 137.2, 134.6, 132.0, 129.4, 127.3, 126.9, 126.2, 121.3, 108.4, 105.4, 101.1, 21.2. **IR** (neat) 2916, 1504, 1487, 1241, 969, 926, 816 cm<sup>-1</sup>; **HMRS (ESI)** calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> : 239.1066. Found : 239.1060.

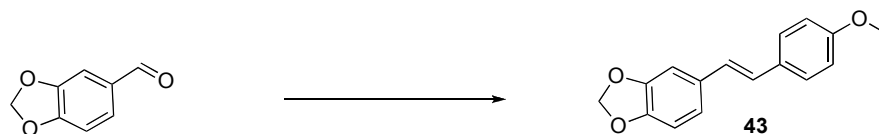
**(E)-5-(3-methoxystyryl)benzo[d][1,3]dioxole (41)**



The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) and 3-bromoanisole (125 μl, 1.00 mmol) according to the procedure A. The desired stilbene (39 mg, 15%) was obtained after flash chromatography (10-50% EtOAc/hexanes) as an oil.

**R<sub>f</sub>** 0.55 (10% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (t, *J* = 8, 8 Hz, 1H, Ar), 7.08-6.92 (m, 6H, Ar, CH=CH), 6.80 (s, 1H, Ar), , 6.79 (s, 1H, Ar), 5.98 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8, 148.1, 147.3, 138.8, 131.7, 129.6, 128.6, 126.8, 121.5, 119.0, 113.0, 111.5, 108.4, 105.5, 101.1, 55.2. **IR** (neat) 2893, 1597, 1503, 1490, 1446, 1251, 1156, 1039 cm<sup>-1</sup>. **HMRS (ESI)** calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> : 255.1015. Found : 255.1012.

**(E)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethene (43)<sup>265</sup>**

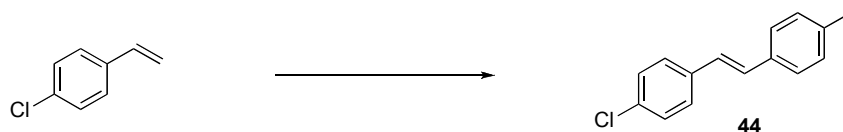


The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) and 4-bromoanisole (125 μL, 1.00 mmol) according to the procedure B or C. The desired stilbene (Procedure B : 101 mg, 40%; Procedure C : 152 mg, 60%) was obtained after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) as a white solid.

<sup>265</sup> Aslam, S. N., Stevenson, P. C., Phythian, S. J., Veitch, N. C., Hall, D. R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4214-4226.

**R<sub>f</sub>** 0.51 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 132 °C (litt. 139-141 °C); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.05 (s, 1H, Ar), 6.93-6.88 (m, 5H, Ar, CH=CH), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>, CH=CH), 5.97 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0, 148.1, 146.9, 132.2, 130.2, 127.5, 126.5, 126.2, 121.0, 114.1, 108.4, 105.3, 101.0, 55.3; **IR** (neat) 2981, 2922, 1604, 1512, 1451, 1258, 1032, 823 cm<sup>-1</sup>; **HMRS (ESI)** calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> : 255.1015. Found: 255.1013.

**(*E*)-4-Chloro-4'-methylstilbene (44)**



The title compound was prepared from 4-chlorobenzaldehyde (141 μL, 1.00 mmol) and 4-bromotoluene (123 μL, 1.00 mmol) according to the procedure B or C. The desired stilbene (Procedure B : 98 mg, 43%; Procedure C : 114 mg, 50%) was obtained after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) as a white solid.

**R<sub>f</sub>** 0.66 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 201 °C (litt.: 200-204 °C); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.41 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar), 7.31 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar), 7.17 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.06 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH=CH), 7.00 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH=CH), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.8, 136.0, 134.1, 132.9, 129.4, 129.2, 128.8, 127.5, 126.4, 126.3, 21.3; **IR** (neat) 3028, 1512, 1489, 1101, 1011, 972, 825 cm<sup>-1</sup>.

**(*E*)-1-(2-Hydroxyphenyl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethene (46)**

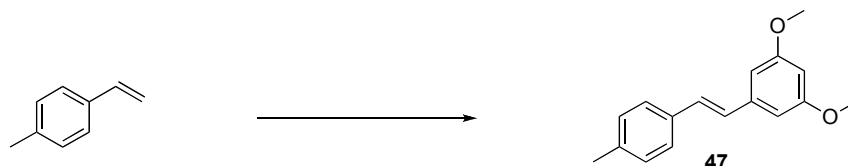


The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) and 2-iodophenol (440 mg, 2.00 mmol) according to the procedure C. The desired stilbene (74 mg, 30%) was obtained after flash chromatography (10-50% EtOAc/hexanes) as an oil. **R<sub>f</sub>** 0.25 (50% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,



$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (dd,  $J = 8$ , 1 Hz, 1H, Ar), 7.19 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7.13 (dt,  $J = 8$ , 2 Hz, 1H, Ar), 7.10 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, Ar), 7.03 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.96-6.92 (m, 2H, Ar), 6.81 (s, 1H, Ar), 6.79 (s, 1H, Ar), 5.98 (s, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 4.91 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.8, 148.1, 147.3, 132.1, 129.8, 128.4, 127.0, 124.7, 121.5, 121.2, 121.1, 115.8, 108.4, 105.6, 101.1. IR (neat) 3469, 3035, 2890, 1603, 1502, 1488, 1446, 1252, 1038  $\text{cm}^{-1}$

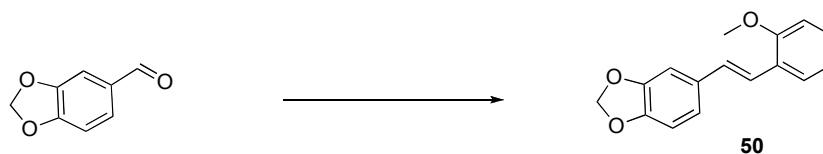
**(E)-1,3-Dimethoxy-5-(4-methylstyryl)benzene (47)**



The title compound was prepared from *p*-tolualdehyde (118  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) and 4-bromoveratrole (144  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the procedure C. The desired stilbene (107 mg, 42%) was obtained after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) as a white solid.

$R_f$  0.34 (10% EtOAc/hexanes); mp 51°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J = 8$  Hz, 2H, Ar), 7.17 (d,  $J = 8$  Hz, 2H, Ar), 7.08-7.03 (m, 3H, Ar,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.99 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.86 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ , Ar), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.9, 148.6, 137.1, 134.6, 130.5, 129.3, 127.3, 126.6, 126.1, 119.6, 111.0, 108.4, 55.8, 55.7, 21.2; IR (neat) 3023, 3005, 2966, 2844, 1595, 1581, 1514, 1466, 1443, 1420, 1266, 1249, 1228, 1138, 1027, 962, 847, 813  $\text{cm}^{-1}$

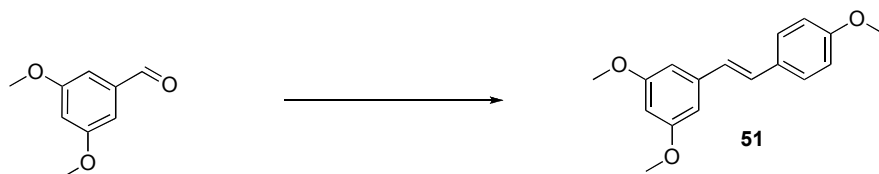
**(E)-1-(2-Methoxyphenyl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethene (50)**



The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) and 2-iodoanisole (130  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the procedure C. The desired stilbene (173 mg, 68%) was obtained after flash chromatography (1-2% EtOAc/hexanes) as a white solid.

**R<sub>f</sub>** 0.42 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 48 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H, Ar), 7.32 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH=CH), 7.23 (ddd, *J* = 8, 8, 2 Hz, 1H, Ar), 7.11 (d, *J* = 2 Hz, 1H, Ar), 7.03 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH=CH), 6.96 (m, 2H, Ar), 6.90 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H, Ar), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 6.00 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.7, 148.1, 147.1, 132.6, 128.7, 128.4, 126.5, 126.2, 121.8, 121.4, 120.7, 110.9, 108.3, 105.7, 101.0, 55.5. **IR** (neat) 2892, 1595, 1502, 1491, 1444, 1358, 1243, 1099, 1038, 964, 931, 867, 799, 750, 611 cm<sup>-1</sup>. **HMRS (ESI)** calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> : 255.1015. Found : 255.1007.

**(*E*)-1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-ethene (51)**<sup>266</sup>

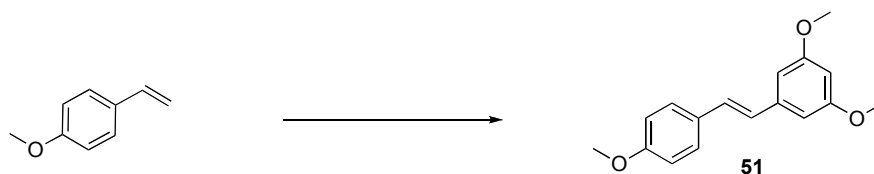


The title compound was prepared from 3, 5-dimethoxybenzaldehyde (166 mg, 1.00 mmol) and 4-bromoanisole (125 μL, 1.00 mmol) according to the procedure C. The desired stilbene (197 mg, 73%) was obtained after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) as a yellow solid.

**R<sub>f</sub>** 0.59 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 55 °C (litt.: 54-56 °C)<sup>267</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar), 7.05 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH=CH), 6.93-6.89 (m, 3H, CH=CH, Ar), 6.66 (d, *J* = 2 Hz, 2H, Ar), 6.38 (t, *J* = 2 Hz, 1H, Ar), 3.83 (s, 9H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9, 159.3, 139.6, 129.8, 128.7, 127.8, 126.5, 114.1, 104.2, 99.5, 55.3; **IR** (neat) 3000, 2936, 2835, 1589, 1510, 1457, 1250, 1203, 1149, 1062, 830 cm<sup>-1</sup>; **HMRS (ESI)** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 271.1328. Found: 271.1328.

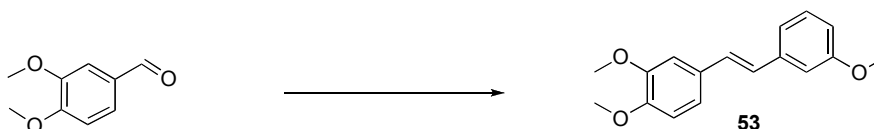
<sup>266</sup> Koh, D., Park, K.A., Jung, J., Yang, H., Mok, K. H., Lim, Y. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, 768-770.

<sup>267</sup> Solladié, G., Pasturel-Jacopé, Y., Maignan, J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3315-3321.



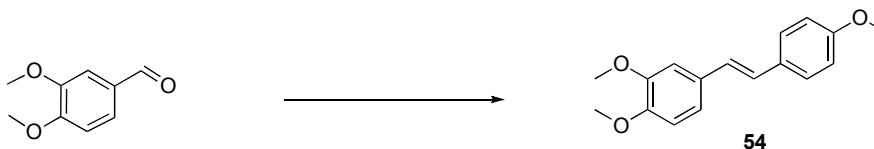
The title compound was prepared from *p*-anisaldehyde (122  $\mu$ l, 1.00 mmol) and bromoveratrole (144  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the procedure C. The desired stilbene (52mg, 20%) was obtained after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) as a yellow solid.

**(*E*)-1,2-Dimethoxy-4-(3-methoxystyryl)benzene(53)**



The title compound was prepared from 3, 4-dimethoxybenzaldehyde (166 mg, 1.00 mmol) and 3-bromoanisole (125  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the procedure C. The desired stilbene (156 mg, 57%) was obtained after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) as a white solid. **R<sub>f</sub>** 0.22 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 145 °C (litt.: 143-145 °C)<sup>268</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27 (t, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.11-7.04 (m, 5H, Ar, CH=CH), 6.95 (d, *J* = 16 Hz, 1H, CH=CH), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 6.81 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H, Ar), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.8, 149.0, 148.9, 138.9, 130.2, 129.6, 128.7, 126.6, 119.9, 118.9, 112.9, 111.4, 111.1, 108.6, 55.9, 55.8, 55.2; **IR** (neat) 3006, 2936, 2838, 1604, 1515, 1464, 1282, 1249, 1138, 1025, 967 cm<sup>-1</sup>

**(*E*)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-ethene (54)<sup>269</sup>**



The title compound was prepared from 3, 4-dimethoxybenzaldehyde (166 mg, 1.00 mmol) and 4-bromoanisole (125  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the procedure C. The

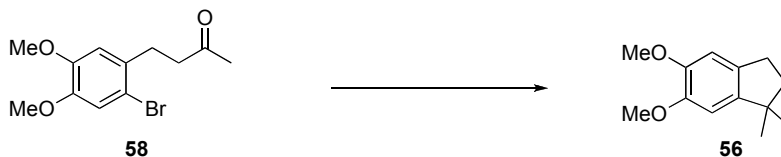
<sup>268</sup> Ronlan, A., Hammerick, O., Parker, V.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7132-7138.

<sup>269</sup> Velder, J., Ritter, S., Lex, J., Schmalz, H.-G., *Synthesis* **2006**, 273-278.

desired stilbene (176 mg, 65%) was obtained after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) as a white solid.

**R<sub>f</sub>** 0.46 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 138 °C (litt.: 136-138 °C)<sup>270</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.05-7.01 (m, 2H, Ar), 6.93-6.84 (m, 5H, Ar, CH=CH), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0, 149.0, 148.6, 130.8, 130.3, 127.4, 126.4, 119.5, 114.1, 111.2, 108.5, 55.9, 55.8, 55.3; **IR** (neat) 3003, 2934, 2837, 1603, 1515, 1250, 1137, 1024 cm<sup>-1</sup>; **HMRS (ESI)** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> : 271.1328. Found: 271.1327.

### 5,6-dimethoxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indene (**56**)



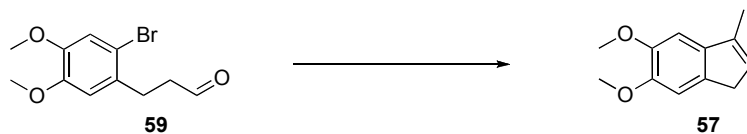
To a solution of IMesCuCl (20.0 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol) in dry benzene (10 ml) at 25 °C, was added 2-propanol (0.920 mL, 12.0 mmol) followed by the compound **58** (1.00 mmol). The mixture was heated at 80 °C and the trimethylsilyldiazomethane ether solution (1.00 mmol) was added. After 4 hours, another equivalent of the trimethylsilyldiazomethane ether solution (1.00 mmol) was added. The resulting yellow mixture was stirred at 80 °C. When the methylenation was completed by TLC analysis, dry DMF (10 ml) was added, followed by Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (115.6 mg, 0.100 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C and after an hour, NaHCOO (136 mg, 2.00 mmol) was added. After completion, the mixture was evaporated under reduced pressure and was directly purified by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) and the desired product (**56**) was obtained as a colorless liquid.

**R<sub>f</sub>** 0.56 (20% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.74 (s, 1H, Ar), 6.67 (s, 1H, Ar), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.83 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 1.93 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C), 1.24 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

<sup>270</sup> Botella, L., Najera, C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5563-5570.

148.0, 147.8, 144.2, 134.0, 107.6, 105.4, 56.1, 55.9, 44.0, 41.7, 29.9, 28.7. **IR** (neat) 2948, 2858, 1765, 1606, 1497, 1464, 1303, 1212, 1067  $\text{cm}^{-1}$

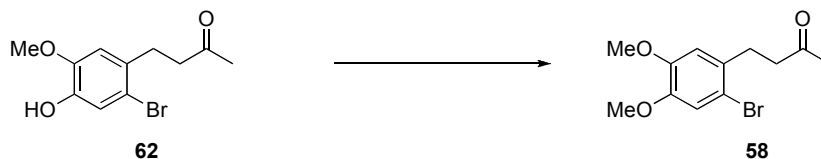
#### 5,6-dimethoxy-3-methyl-1H-indene (**57**)



To a solution of IMesCuCl (20 mg, 0.05 mmol) and triphenylphosphine (289 mg, 1.10 mmol) in dry benzene (10 ml) at 25 °C, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.102 mmol) followed by compound **59** (1.00 mmol). The mixture was heated at 80 °C and the trimethylsilyldiazomethane ether solution (1.40 mmol) was added. The resulting yellow mixture was stirred at 80 °C for 5 hours. Dry DMF (10 ml) was added, followed by Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (115.6 mg, 0.10 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 1.00 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 16 hours. After completion, the mixture was evaporated under reduce pressure and was directly purified by flash chromatography (3% EtOAc/hexanes) and the desired product **57** was obtained as a colorless liquid (170 mg, 90 %).

**R<sub>f</sub>** 0.30 (10% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.05 (s, 1H, Ar), 6.86 (s, 1H, Ar), 5.90 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H, CH=CCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.24 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 2.13 (d,  $J$  = 2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.1, 147.0, 139.6, 138.9, 136.6, 127.3, 108.2, 102.7, 56.2, 56.2, 37.5, 13.2. **IR** (neat) 1605, 1576, 1488, 1341, 1279, 1204, 1131, 1059  $\text{cm}^{-1}$

#### 4-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)butan-2-one (**58**)

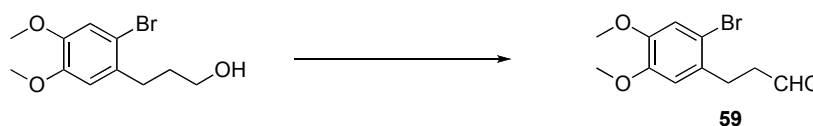


(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.22 ml, 11.7 mmol) was added to a mixture of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.77g, 12.8 mmol), and **62** (3.19 g, 11.7 mmol) in acetone. The mixture was then refluxed overnight. After filtration of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and evaporation of acetone, the residue was dissolved in EtOAc and washed with an aqueous saturated ammonium chloride

solution and brine. The organic layer was dried on  $\text{MgSO}_4$  and evaporated, giving the desired product (2.26 g, 67%) as a colorless solid.

**R<sub>f</sub>** 0.17 (20% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (s, 1H, Ar), 6.76 (s, 1H, Ar), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.93 (t,  $J = 8$  Hz, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 2.74 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C(O)}$ ), 2.15 (s, 3H,  $\text{C(O)CH}_3$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.8, 148.3, 148.0, 132.2, 115.5, 113.8, 113.3, 56.1, 56.0, 43.7, 30.1, 30.0; **IR** (neat) 2936, 1713, 1603, 1506, 1439, 1383, 1255, 1215, 1163, 1038, 910, 729  $\text{cm}^{-1}$

### 3-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)propanal (59)



To a solution of *o*-iodoxybenzoic acid (820 mg, 3.00 mmol) in DMSO (4 ml) at room temperature, was added 3-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)propan-1-ol (550 mg, 2.00 mmol). After 8 hours, water was added (15 ml). The reaction mixture was then washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x15 ml) and the organic part was dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated. The desired compound was obtained as a colourless oil (352 mg, 65%); **R<sub>f</sub>** 0.63 (50% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.82 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ), 6.99 (s, 1H, Ar), 6.75 (s, 1H, Ar), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.98 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$ ), 2.78 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.2, 148.4, 148.2, 131.6, 115.6, 113.8, 113.2, 56.1, 56.0, 44.0, 28.3. **IR** (neat) 2934, 2840, 2721, 1722, 1603, 1506, 1439, 1382, 1255, 1215, 1163, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

### Acetic acid 4-formyl-2-methoxy-phenyl ester<sup>271</sup>



A solution of  $\text{Ac}_2\text{O}$  (34 ml) in ether (250 ml) was added to a well-stirred mixture of vanillin (50 g, 33 mmol) in ice-cold condition. After the addition was complete, the

<sup>271</sup> Banerjee, M., Mukhopadhyay, R., Achari, B., Banerjee, A. Kr. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2787-2796.

reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The organic part was separated and the aqueous extract was extracted with ether (2x 100 ml). The combined organic extracts were washed with water, dried and evaporated to give acetyl vanillin (57.6 g, 90%).

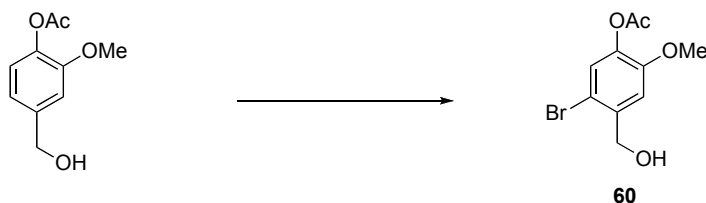
**R<sub>f</sub>** 0.27 (20% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.95 (s, 1H, CHO), 7.49 (m, 2H, Ar), 7.22 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, C(O)OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.0, 168.3, 151.9, 144.9, 135.2, 124.7, 123.4, 110.8, 56.1, 20.6. **IR** (neat) 2921, 2850, 1767, 1699, 1601, 1503, 1466, 1423, 1389, 1370, 1273, 1193, 1147, 1030 cm<sup>-1</sup>

#### 4-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyl acetate



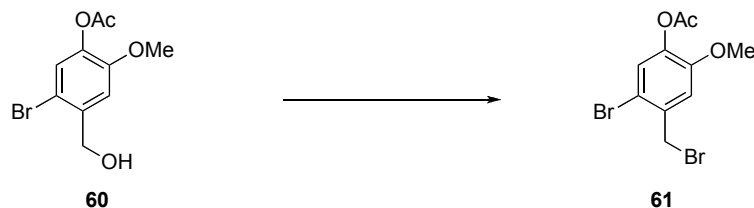
Sodium borohydride (1.17 g, 31.0 mmol) was added portionwise to a stirred solution of acetyl vanillin (6.0 g, 31 mmol) in MeOH-DCM (74 ml, 1:1) at 0 °C and the mixture was stirred for 1h. The mixture was neutralized carefully with aqueous chloridric acid 1N and extracted with ethyl acetate (2 x 200 ml). The combined organic extracts were washed with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, brine, dried and concentrated. The desired product was obtained as a white solid (5.22 g, 86%).

**R<sub>f</sub>** 0.25 (50% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (m, 2H, Ar), 6.90 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 4.65 (d, *J* = 4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, C(O)OCH<sub>3</sub>), 1.80 (m, 1H, OH); **<sup>13</sup>C NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.2, 151.1, 139.9, 139.0, 122.7, 118.9, 110.9, 65.0, 55.8, 20.7. **IR** (neat) 3400, 2940, 1761, 1605, 1509, 1465, 1419, 1369, 1280, 1195, 1149, 1120, 1033 cm<sup>-1</sup>

**5-bromo-4-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyl acetate (60)**

N-Bromosuccinimide (3.60 g, 20.5 mmol), was added portionwise to a solution of 4-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyl acetate (4.00 g, 20.5 mmol) in dry DCM (90 ml) and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The mixture was then washed with an aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (100 ml) and an aqueous  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  1M solution (100 ml). The organic layer were dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated to give the desired product as a solid (5.06 g, 90%) which was directly used in the next step.

$R_f$  0.29 (40% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23(s, 1H, Ar), 7.16 (s, 1H, Ar), 4.72 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 1.90 (bs, 1H, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.2, 151.1, 139.9, 139.0, 122.7, 118.9, 111.0, 65.1, 55.9, 20.7. **IR** (neat) 3446, 2930, 1759, 1605, 1509, 1464, 1419, 1369, 1270, 1196, 1150, 1033, 908  $\text{cm}^{-1}$

**5-bromo-4-(bromomethyl)-2-methoxyphenyl acetate (61)**

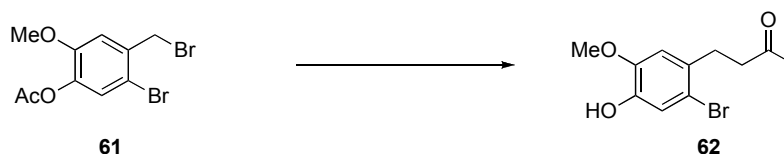
To a stirred solution of **60** (3.48 g, 12.6 mmol), in dry ether (30 ml) at 0 °C was added phosphorous tribromide (2.50 ml, 13.8 mmol) in dry ether (15 ml) dropwise. The mixture was then allowed to warm up to room temperature and stirred for 1 hour. After cooling the reaction at 0 °C, it was quenched by slow addition of an aqueous saturated sodium bicarbonate solution till the effervescence ceased. The ethereal part was separated; the aqueous part was extracted with ether (2 x 10 ml). The combined ether extracts were washed with brine and dried. The solvent was evaporated and the



residue was chromatographed over silica gel (10% EtOAc/Hexanes) to afford compound **61** (2.97g, 70%).

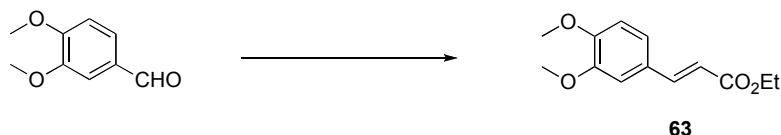
**R<sub>f</sub>** 0.39 (20% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (s, 1H, Ar), 7.04 (s, 1H, Ar), 4.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, C(O)OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 150.6, 138.9, 138.4, 126.4, 112.0, 111.0, 64.3, 56.0, 20.5. **IR** (neat) 2939, 1763, 1599, 1493, 1387, 1369, 1272, 1203, 1151 cm<sup>-1</sup>

#### 4-(2-bromo-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)butan-2-one (**62**)<sup>272</sup>



A mixture of acetylacetone (1.53 ml, 14.9 mmol), **61** (4.58 g, 13.6 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.00 g, 14.9 mmol) in dry ethanol (30 ml) was refluxed for 24 h. The solvents were removed by evaporation. The residue was dissolved in water (20 ml) and the resulting mixture was extracted with ether (3 x 20 ml). The organic layers were combined, dried on MgSO<sub>4</sub> and evaporated. A filtration on silica gel with 50 % AcOEt/Hexanes affords the deprotected product (3.3 g, 89%) which was directly used in the next step.

#### (*E*)-ethyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylate<sup>273</sup> (**63**)



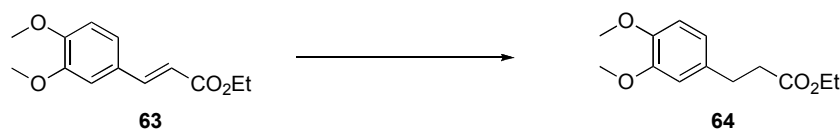
To a stirred suspension of LiCl (1.02 g, 24.0 mmol) in dry acetonitrile (240 ml) under argon at room temperature, was added triethylphosphonoacetate (4.76 ml, 24.0 mmol), DBU ( 3.0 ml, 20 mmol) and finally 3,4-dimethoxybenzaldehyde ( 3.3 g, 20 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature. After a usual work-up, a filtration on silica gel with 30% AcOEt/Hexanes afforded the desired α,β-unsaturated ester (3.95 g, 84%).

<sup>272</sup> Boatman, S., Harris, T.M., Hauser, C.R., *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3321- 3324.

<sup>273</sup> Blanchette, M.A., Choy, W., Davis, J. T., Essendorf, A. P., Masamune, S., Roush, W. R., Sakai, T., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2183-2186.

$R_f$  0.33 (20% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.11 (dd,  $J = 8, 2$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.05 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 6.87 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 6.31 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 4.26 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.91 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.34 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 151.0, 149.1, 144.4, 127.3, 122.5, 115.9, 110.9, 109.4, 60.3, 55.9, 55.8, 14.3. **IR** (neat) 2936, 2837, 1703, 1632, 1598, 1512, 1464, 1421, 1306, 1254, 1175, 1157, 1139, 1024  $\text{cm}^{-1}$ .

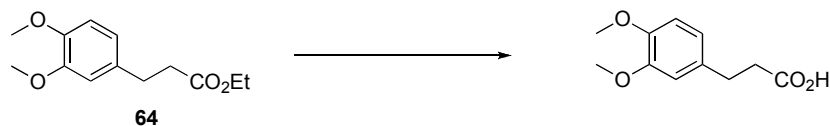
### Synthesis of ethyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (**64**)



To a stirred solution of **63** (3.95 g, 16.7 mmol) in EtOH (84 ml) and DCM (42 ml) was added 10 % Pd/C (280 mg). Then the suspension was stirred under 1 atm  $\text{H}_2$  until the disappearance of the starting material. The catalyst was then filtered on celite and the solvent evaporated giving the desired compound (3.59 g, 90%)

$R_f$  0.13 (10% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.79 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, Ar), 6.76-6.71 (m, 2H, Ar), 4.11 (q,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.90 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.60 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.24 (t,  $J = 8$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.9, 148.7, 147.3, 133.1, 120.0, 111.5, 111.1, 60.4, 55.8, 55.7, 36.2, 30.6, 14.2. **IR** (neat) 2935, 2835, 1729, 1591, 1514, 1464, 1371, 1259, 1236, 1155, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

### Synthesis of 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoic acid

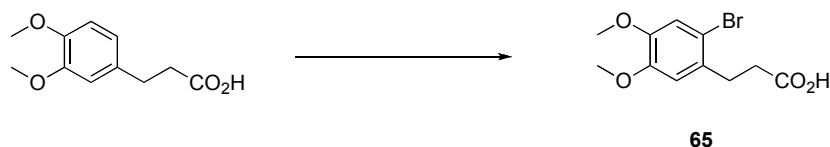


To a solution of **64** (3.59 g, 15.0 mmol) in EtOH (160 ml) was added a solution of NaOH (0.60g, 15 mmol) in water (40 ml). The mixture was stirred overnight. Then, hexanes (20 ml) was added and EtOH formed during the reaction was evaporated under reduced pressure. The mixture was then acidified with HCl 1N solution. The mixture was then extracted with DCM (2x 40 ml) and the organic parts were washed

with an aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (40 ml), dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated affording the desired compound (2.6 g, 83%) as a white solid.

**R<sub>f</sub>** 0.25 (50% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.80 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, Ar), 6.76-6.74 (m, 2H, Ar), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.91 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.67 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.2, 148.6, 147.3, 132.6, 129.9, 111.4, 111.1, 55.7, 55.6, 35.7, 30.0. **IR** (neat) 2939, 2839, 1702, 1592, 1520, 1465, 1445, 1258, 1239, 1150, 1029  $\text{cm}^{-1}$ .

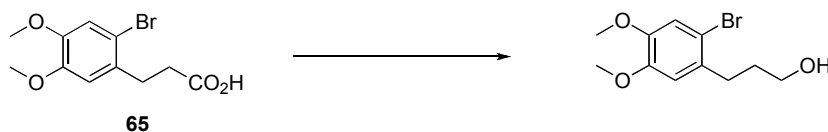
### 3-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)propanoic acid (**65**)<sup>274</sup>



$\text{Br}_2$  (1.99 g, 12.4 mmol) was added slowly to a solution 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoic acid (2.60 g, 12.4 mmol) in glacial AcOH (25 ml) at 0 °C. After the addition was completed, the mixture was stirred at room temperature for 3h. The mixture was then poured into crushed ice to give white crystals. The precipitated product was filtered, washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and dried (2.90 g, 80%).

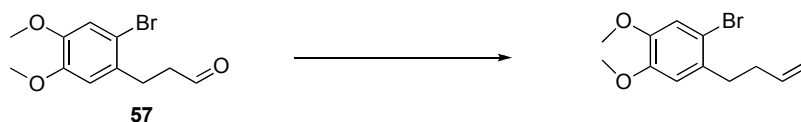
**R<sub>f</sub>** 0.17 (50% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (s, 1H, Ar), 6.78 (s, 1H, Ar), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.00 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.68 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.1, 148.4, 148.2, 131.3, 115.6, 114.0, 113.2, 56.2, 56.0, 34.0, 30.8. **IR** (neat) 2909, 2841, 1709, 1603, 1507, 1439, 1377, 1294, 1259, 1202, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>274</sup> Vincze, Z., Bíró, A. B., Csékei, M., Timári, G., Kotschy, A. *Synthesis*, **2006**, 1375-1385.

**3-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)propan-1-ol**<sup>275</sup>

A solution of  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  in THF (2.04 ml, 21.5 mmol) was added slowly to a solution of **65** (2.90 g, 10.0 mmol) in dry THF at 0 °C. Upon addition, gas evolution was observed due to  $\text{H}_2$  formation. The solution was stirred at 0 °C for 3 h, then quenched with drops of water until no more gas evolved. The reaction mixture was then taken up in 1:1  $\text{Et}_2\text{O}$ /Hexanes (40 ml), washed with an aqueous saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution (150 ml), brine (150 ml), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give a colourless oil (2.23 g, 80%).

$R_f$  0.28 (50% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (s, 1H, Ar), 6.74 (s, 1H, Ar), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ ), 2.77 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ ), 1.91-1.84 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ ), 1.34 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.4, 147.8, 133.0, 115.5, 114.0, 113., 62.1, 56.2, 56.0, 33.1, 32.0. **IR** (neat) 3344, 2934, 2841, 1603, 1506, 1439, 1382, 1254, 1214, 1162, 1031  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-bromo-2-(but-3-enyl)-4,5-dimethoxybenzene**

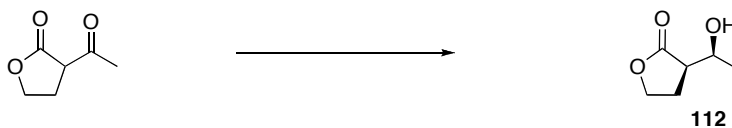
To a solution of  $\text{IMesCuCl}$  (20 mg; 0.05 mmol) and triphenylphosphine (289 mg, 1.10 mmol) in dry benzene (10 ml) at 25 °C, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.102 mmol) followed by compound **57** (1.00 mmol). The mixture was heated at 80 °C and the trimethylsilyldiazomethane ether solution (1.40 mmol) was added. When the methylenation was completed by TLC analysis, the mixture was diluted with ether and the organic layers were washed with brine (2 x 20 mL) and dried on  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

<sup>275</sup> Reich, H. J., Goldenberg, W. S., Sanders, A.W., Jantzi, K. L., Tzschucke, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3509 – 3521.

**R<sub>f</sub>** 0.20 (10% EtOAc/hexanes); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (s, 1H, Ar), 6.71 (s, 1H, Ar), 5.88 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.06 (dd, *J* = 17, 1 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.00 (d, *J* = 10 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.75 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.34 (q, *J* = 8 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.3, 147.8, 137.7, 133.1, 115.6, 115.2, 114.0, 113.1, 56.1, 56.0, 35.3, 34.2.

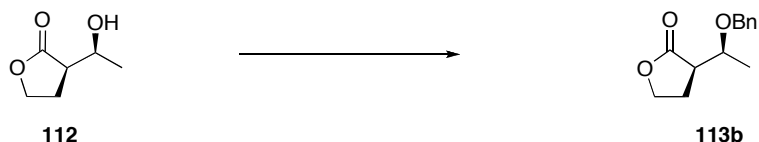
***Annexes B***

*Synthetic Approach to Hodgsonox*

**Dihydro-3-(1-hydroxyethyl)furan-2(3H)-one (112)**

A solution of 3-acetyltetrahydrofuran-2-one (4.3 mL, 40 mmol), (*S*)-BINAP (73.3 mg, 0.12 mmol), and  $[\text{RuI}_2(p\text{-cymene})]_2$  (58.7 mg, 0.06 mmol) in methanol (10.9 mL) and dichloromethane (3.6 mL), which was degassed by three freeze-thaw cycles, was transferred to a stainless steel autoclave. Hydrogen was introduced (1400 psi), and the mixture was stirred at 40°C for 48 h. After the hydrogen pressure was released, distillation gave (3*R*,6*S*)-**112** as a colorless oil (4.93 g, 93% yield).

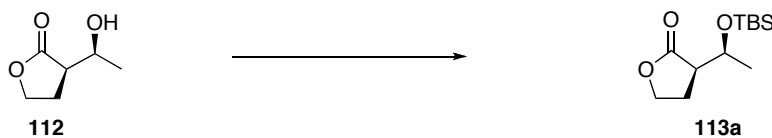
$R_f$  0.2 (60% EtOAc/Hexane);  $[\alpha]_D^{25}$  (+16.2;  $c = 1.62$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.43–4.34 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{OH})$ ), 4.27–4.20 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.66 (dt,  $J = 12, 4$  Hz, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}$ ), 2.42–2.32 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.29–2.21 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.88 (sb, 1H, OH), 1.27 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 178.3, 67.1, 65.5, 46.6, 22.2, 20.7.; **IR** (neat) 3028, 1776, 1698, 1385, 1351, 1210, 915, 703  $\text{cm}^{-1}$

**3-(1-(benzyloxy)ethyl)-dihydrofuran-2(3H)-one (113b)**

To a solution of compound **112** (3.75g, 28.8 mmol) in DCM/Cyclohexane (290 mL, 1 :2) were added benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (8.0 mL, 43.2 mmol) and TfOH (0.47 mL, 2.80 mmol). The reaction mixture was stirred overnight. Hexanes (100 mL) was then added and the precipitated salts were filtered. The filtrate was then washed with an aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (200 mL), brine (200 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography (10% AcOEt /Hexane) to yield alcohol **113b** (5.87g, 93%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** 0.43 (30% EtOAc/Hexane); 94% ee determined by SFC analysis using Chiralpak AD-H column (7% *i*PrOH/hexane at 3.0 mL/min), retention time:  $t_{\text{major}} = 3.47$  min, and  $t_{\text{minor}} = 3.87$  min;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24.3$ ; (c 1.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.24 (m, 5H, Ar), 4.58 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.46 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.35 (td,  $J = 8.7, 4.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.26-4.18 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.12 (qd,  $J = 6.3, 3.1$  Hz, 1H, CH(OBn)), 2.59 (ddd,  $J = 9.6, 8.6, 3.1$ , 1H, CHC(O)), 2.49-2.37 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.31- 2.21 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.28 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 178.2, 138.3, 128.3, 127.6, 127.6, 73.4, 71.5, 67.2, 46.0, 22.4, 18.2; **IR** (neat) 2918, 1771, 1698, 1384, 1351, 1211, 1027, 916, 703 cm<sup>-1</sup>; **HMRS** (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 221.1172 Found: 221.1167.

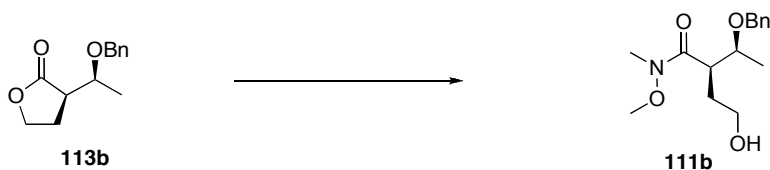
### 3-(1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-one (**113a**)



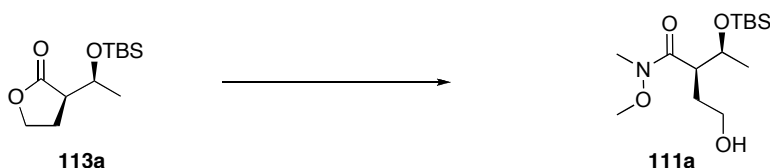
To a stirred solution of alcohol **112** (6.86 g, 52.7 mmol) in DCM (500 mL) at 0 °C, was slowly added 2,6-lutidine (12.3 mL, 105.4 mmol), followed by TBSOTf (18 mL, 79.05 mmol). After 16 h at 23 °C, the reaction mixture was quenched by addition of an aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl solution (250 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (200 mL). The combined organic layers were washed with brine (400 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography (10% AcOEt /Hexane) to yield alcohol **113a** (11.06 g, 86%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** 0.57 (30% EtOAc/Hexane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +39.6$  (c 0.77 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.41 (qd,  $J = 6.3, 2.3$  Hz, 1H, CH(OTBS)), 4.36-4.30 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.26-4.20 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.53-2.40 (m, 2H, C(O)CHCH<sub>2</sub>, C(O)CHCH<sub>2</sub>), 2.24-2.16 (m, 1H, C(O)CHCH<sub>2</sub>), 1.20 (d,  $J = 6.3$ , 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.07 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 178.4, 67.2, 67.0, 47.1, 30.2, 25.6, 22.4, 21.4, 17.8, -4.5, -5.3; **IR** (neat) 2930, 2857, 1773, 1472, 1378, 1253, 1147, 1036, 934, 835, 777 cm<sup>-1</sup>; **HMRS** (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 245.1567 Found: 245.1573.



**3-(benzyloxy)-2-(2-hydroxyethyl)-N-methoxy-N-methylbutanamide (111b)**

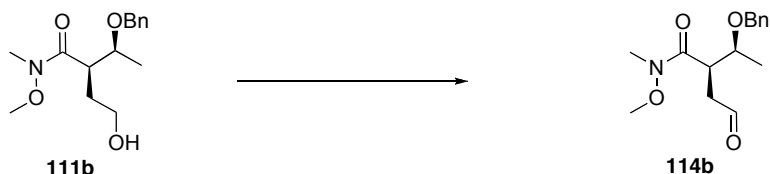
To a stirred solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (5.19 g, 53.2 mmol) in dry DCM (190 mL) at -10 °C, was added dropwise 2 M trimethylaluminum in toluene (26.6 mL, 53.2 mmol) over 20 min, and the resultant solution was stirred for 30 min. A solution of **113b** (5.87 g, 26.6 mmol) in dry DCM (240 mL) was then added slowly to the reaction mixture, which was stirred overnight at 23 °C. The reaction mixture was cooled to 0 °C and 1 N aqueous HCl solution (75 mL) was added dropwise until no more gas evolved. The organic layers was separated, and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed once each with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure to give a clear oil in a quantitative yield. The alcohol was used directly in the next oxidation step.

**3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(2-hydroxyethyl)-N-methoxy-N-methylbutanamide (113a)**

To a stirred solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (5.23 g, 53.6 mmol) in dry DCM (190 mL) at -10 °C, was added dropwise 2 M trimethylaluminum in toluene (26.8 mL, 53.6 mmol) over 20 min, and the resultant solution was stirred for 30 min. A solution of **113a** (6.55 g, 26.8 mmol) in dry DCM (240 mL) was then added slowly to the reaction mixture, which was stirred overnight at 23 °C. The reaction mixture was cooled to 0 °C and 1 N aqueous HCl solution (75 mL) was added dropwise until no more gas evolved. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed once each with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, water and brine, dried

over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under reduced pressure to give a clear oil in a quantitative yield. The alcohol was used directly in the next oxidation step.

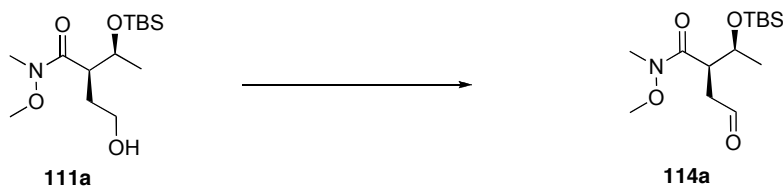
**2-(formylmethyl)-3-benzyloxy-N-methoxy-N-methylbutanamide (114b)**



To a mixture of DMP (18.0 g, 42.8 mmol) and  $\text{NaHCO}_3$  (9.0 g, 107.1 mmol) in dry DCM (240 mL) at 0 °C was slowly added compound **111b** (10.07 g, 35.8 mmol) diluted in DCM (125 mL). The mixture was stirred for 3 h; then hexanes (20 mL) was added, the precipitated salts were filtered and the mixture was concentrated under reduced pressure. The desired compound (9.53 g, 95%) was obtained after flash chromatography (20% EtOAc/Hexanes) as a yellowish oil.

$R_f$  0.19 (30% EtOAc/Hexane);  $[\alpha]_D^{25} = -3.19$  (c 1.44 in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.74 (s, 1H, CHO), 7.37-7.28 (m, 5H, Ar), 4.58 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.40 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{NOCH}_3$ ), 3.50 (m, 1H,  $\text{CHOBN}$ ), 3.20 (m, 1H,  $\text{C(O)CH}$ ), 3.01 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.95-2.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 1.22 (d,  $J = 8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (s, 9H,  $t\text{-BuSi}$ ), 0.05 (s, 6H,  $\text{SiMe}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 200.8, 138.1, 129.6, 128.4, 127.9, 127.7, 75.6, 71.1, 61.2, 61.1, 43.5, 41.8, 32.4, 17.6; **IR** (neat) 2972, 2935, 1769, 1721, 1652, 1453, 1380, 1271, 1174, 1070, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 302.1363 Found: 302.1372.

**2-(formylmethyl)-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-N-methoxy-N-methylbutanamide (114a)**

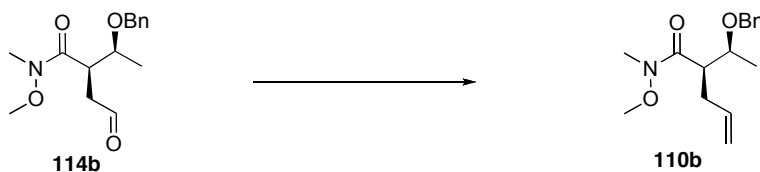


To a mixture of DMP (14.3 g, 33.7 mmol) and  $\text{NaHCO}_3$  (11.7 g, 140 mmol) in dry DCM (190 mL) at 0 °C was slowly added alcohol **111a** (8.56 g, 28 mmol) diluted in

DCM (90 mL). The mixture was stirred for 3 h at 23 °C; then hexanes (20 mL) was added, the precipitated salts were filtered and the mixture was concentrated under reduced pressure. The desired compound (7.93 g, 93%) was obtained after flash chromatography (20% EtOAc/Hexanes) as a yellowish oil.

**R<sub>f</sub>** 0.43 (30% EtOAc/Hexane);  $[\alpha]_D^{25} = +3.9$ ; (c 0.93 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.79 (s, 1H, CHO), 4.02-3.94 (m, 1H, CH(OTBS)), 3.81 (s, 3H, NOCH<sub>3</sub>), 3.38-3.30 (m, 1H, C(O)CH), 3.19 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.99 (dd, *J* = 18.4, 9.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 2.78 (dd, *J* = 18.4, 3.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.05 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 201.4, 173.5, 69.4, 61.1, 43.1, 43.1, 32.0, 31.9, 25.8, 22.3, 17.9, -4.4; **IR** (neat) 2929, 2856, 1724, 1658, 1463, 1386, 1254, 1097, 989, 836 cm<sup>-1</sup>; **HMRS** (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 326.1758 Found: 326.1758.

#### 2-(1-benzyloxyethyl)-N-methoxy-N-methylpent-4-enamide (110b)

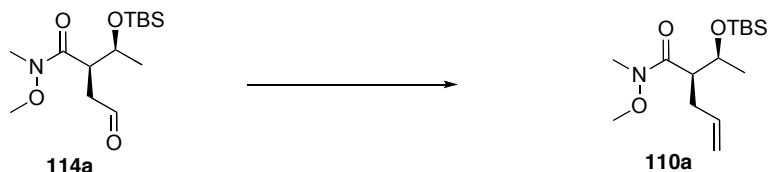


A yellowish solution of CH<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub>Br (4.0 g, 11.3 mmol) and NaHMDS (2.5 g, 13.6 mmol) in dry THF (50 mL) was stirred at 60 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature for 45 min and then cooled to -78 °C. Compound **114b** (3.16 g, 11.3 mmol) diluted in dry THF (35 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 1h30 and warmed at 23 °C for 12h. The mixture was concentrated under vacuum, and the crude product was purified by flash chromatography (10%-20% EtOAc/Hexanes) to give the desired alkene (1.67 g, 54%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** 0.32 (30% EtOAc/Hexane); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.25 (m, 5H, Ar), 5.81-5.71(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.09 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.98 (dd, *J* = 10.1, 1.7 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.62 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.45 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.73-3.61 (m, 4H, CH(OTBS), NOCH<sub>3</sub>), 3.20-3.15 (m, 4H, NCH<sub>3</sub>, C(O)CH), 2.65-2.57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=), 2.49-2.40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=), 1.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 174.8, 138.4, 136.0, 128.4, 127.9, 127.6,

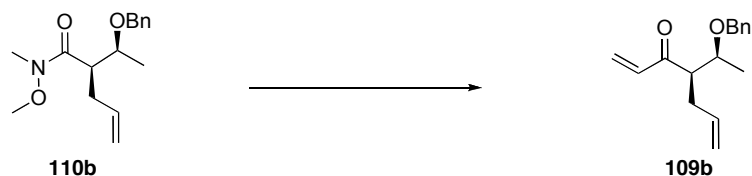
116. 6, 76.3, 71.3, 61.5, 47.3, 34.1, 32.0, 17.6; **IR** (neat) 2960, 2929, 2856, 1696, 1611, 1463, 1376, 1257, 1068, 933, 836, 732  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 300.1570 Found : 300.1574.

**2-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl)-*N*-methoxy-*N*-methylpent-4-enamide (110a)**



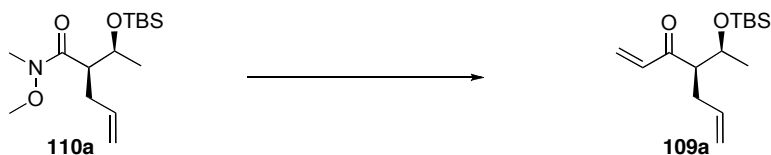
A yellowish solution of  $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$  (9.6 g, 26.9 mmol) and NaHMDS (4.11 g, 22.4 mmol) in dry THF (140 mL) was stirred at 60 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature for 45 min and then to -78 °C. Compound **114a** (6.78 g, 22.4 mmol) diluted in dry THF (70 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 1h30 and warmed to 23 °C for 12h. The mixture was filtered using a Büchner funnel, concentrated under vacuum, and the crude product was purified by flash chromatography (10%-20% EtOAc/Hexanes) to give the desired alkene (4.66 g, 70%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** 0.52 (30% EtOAc/Hexane);  $[\alpha]_D^{25}$  (-19.6;  $c = 1.4$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.96-5.85 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.18 (dd,  $J = 17.1, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.99 (dd,  $J = 10.1, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.19-4.12 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{OTBS})$ ), 3.12 (m, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}$ ), 3.04 (s, 3H,  $\text{NOCH}_3$ ), 2.87 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 1.27 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.05 (s, 3H,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.03 (s, 3H,  $\text{SiMe}_2$ ). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 175.2, 136.9, 116.5, 70.7, 60.9, 49.8, 35.0, 31.9, 26.1, 22.7, 18.2, -4.2, -4.7; **IR** (neat) 2930, 2858, 1660, 1462, 1384, 1256, 1053, 1033, 834  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 324.1965 Found: 324.1967.

4-(1-(benzyloxy)ethyl)hepta-1,6-dien-3-one (**109b**)

Vinylmagnesium bromide (30 mL, 130 mmol, 1 M in THF) was added dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to a solution of Weinreb amide **110b** (2.76g, 10 mmol) in dry THF (100 mL). The reaction mixture was stirred for 5 h at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Hexanes (50 mL) was then added to precipitate magnesium salts and 1N aqueous HCl solution (20 mL) was added at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 5% EtOAc/Hexanes to give the desired diene (1.16 g, 47%) as a yellowish oil.

$R_f$  0.3 (10% EtOAc/Hexane);  $[\alpha]_D^{25} = -6.6$  (c 0.98 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66–6.87 (m, 5H, Ar), 6.45 (dd,  $J = 17.5, 10.5$  Hz, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.23 (dd,  $J = 17.5, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.78 (dd,  $J = 10.5, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.74–5.61 (m,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 5.01 (dd,  $J = 17.1, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 4.96 (dd,  $J = 10.2, 0.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 4.61 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.73 (dq,  $J = 12.5, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CHOBN}$ ), 3.13 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}$ ), 2.56–2.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 1.15 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 202.1, 138.3, 137.2, 135.5, 128.4, 128.4, 127.7, 127.6, 116.6, 75.5, 71.0, 54.4, 33.1, 17.4; **IR** (neat) 2975, 2867, 1694, 1673, 1609, 1454, 1401, 1376, 1095, 993, 914  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 351.0509 Found: 351.0508.

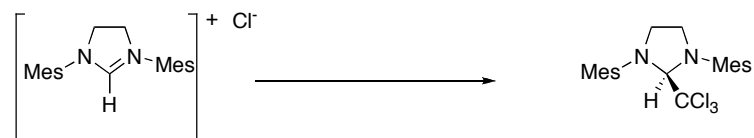
4-(1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)hepta-1,6-dien-3-one (**109a**)

Vinylmagnesium bromide (12.5 mL, 10 mmol, 0.8M in THF) was added dropwise at

78°C to a solution of Weinreb amide **110a** (1.5 g, 5 mmol) in dry THF (50 mL). The reaction mixture was stirred for 5 h at 23 °C and cooled to -78 °C. Pentane (50 mL) was then added to precipitate magnesium salts and the solution was poured into a mixture of 100 mL of an aqueous Rochelle salt solution and ice at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at room temperature. The organic layer was then separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x30 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 5% EtOAc/Hexanes to give the desired diene (1.26 g, 47%) as a yellowish oil.

**R<sub>f</sub>** 0.54 (10% EtOAc/Hexane); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -18.1 (c 0.99 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 6.26 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H, C(O)CH=CH<sub>2</sub>), 5.98 (dd, *J* = 17.5, 1.3 Hz, 1H, C(O)CH=CH<sub>2</sub>), 5.70 (q, *J* = 17.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5.20 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, C(O)CH=CH<sub>2</sub>), 5.02 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 4.96-4.87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 3.99 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH(OTBS)), 2.88-2.83 (m, 1H, C(O)CH), 2.63-2.55 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 2.43-2.36 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.01 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>), -0.02 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 201.3, 138.2, 136.8, 127.5, 116.9, 70.3, 57.2, 33.8, 26.8, 22.2, 18.6, -3.9, -4.4; **IR** (neat) 2930, 2858, 1696 1611, 1462, 1401, 1255, 1094, 984, 836 cm<sup>-1</sup>; **HMRS** (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 291.1751 Found : 291.1749.

### Synthesis of H<sub>2</sub>IMes(H)(CCl<sub>3</sub>)<sup>276</sup>



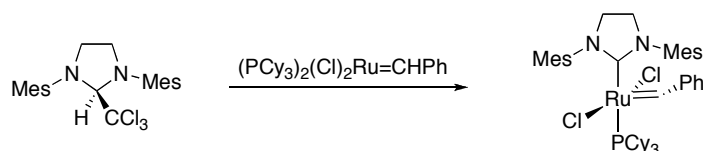
To a mixture of NaOH (5.52g, 138 mmol) in chloroform (35 mL), was added [H<sub>2</sub>IMes(H)][Cl] (2.37g, 6.9 mmol). After 12 hours at room temperature, the mixture was poured into ice-water (100 mL) and the aqueous layer was washed with DCM (2x 50 mL). The organic layers were washed with brine and dried with MgSO<sub>4</sub>. After

<sup>276</sup> Arduengo, A. J. ; Calabrese, J. C. ; Davidson, F. ; Dias, H. V. R. ; Goerlich, J. R. ; Krafczyk, R. ; Marshall, W. T. ; Tamm, M. ; Schmutzler, R. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 2348-2364.

concentration under vacuum, the desired compound (2.63g, 89%) was obtained as a yellowish-white solid.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  6.76 (s, 2H, m- $H_{\text{Ar}}$ ), 6.84 (s, 2H, m- $H_{\text{Ar}}$ ), 5.66 (s, 1H,  $\text{CHCCl}_3$ ), 3.7 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.8 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.49 (1s, 6H, 2 *o*-Me), 2.34 (1s, 6H, 2 *o*-Me), 2.14 (s, 6H, 2 *p*-Me);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  141.8, 138.2, 134.8, 133.9, 130.5, 130.2, 108.6, 86.46, 51.8, 21.4, 20.7, 20.2.

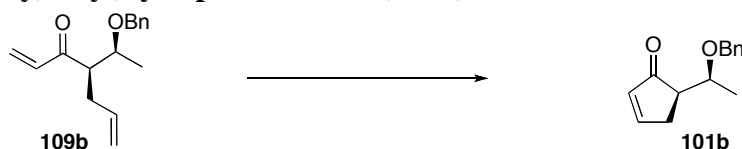
### Synthesis of $(\text{H}_2\text{IMes})(\text{PCy}_3)(\text{Cl})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ <sup>277</sup>



A flame-dried Schlenk flask was charged with  $(\text{PCy}_3)_2(\text{Cl})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$  (2.3 g, 2.80 mmol),  $\text{H}_2\text{IMes}(\text{H})(\text{CCl}_3)$  (2.63g, 6.17 mmol), and toluene (70 mL). The reaction mixture was heated at 60 °C for 90 min under an argon atmosphere. After the reaction cooled to room temperature, the solvent was removed under vacuum. The resulting brownish-pink semi-solid was washed with methanol (2x 50 mL) and pentane (3x 100 mL), and was then dried under vacuum for 12h to provide the desired compound (4.3 g, 84%) as a reddish solid.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  19.16 (s, 1H,  $\text{RuCH}$ ), 7.37-7.05 (m, 9H, m- $H_{\text{Ar}}$ ), 3.88 (s, 4H,  $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{N}$ ), 2.56-0.15 (m, 51H,  $\text{CH}_3$  of mesityl +  $\text{PCy}_3$ );  $^{31}\text{P NMR}$  (161.9 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  31.41.

### 5-(1-(benzyloxy)ethyl)cyclopent-2-enone (101b)



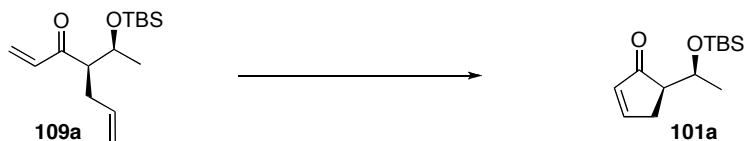
Argon was bubbled for ca. 5 min through a stirred solution of Grubbs' catalyst 2nd generation (99 mg, 0.12 mmol) in DCM (60 mL). The solution was heated at 35 °C

<sup>277</sup> a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956. b) Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T.-L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.

and the compound **109b** (983 mg, 4.0 mmol) was then added. The reaction mixture was stirred for 2 h and was then concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography (5% EtOAc/ Hexanes) to give (540 mg, 63%) of the desired compound.

**R<sub>f</sub>** 0.71 (30% EtOAc/Hexane);  $[\alpha]_D^{25} = +54.9$  (c 1.15 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.77 (dt,  $J = 5.4, 2.6$  Hz, 1H, C(O)CH=CH), 7.38-7.22 (m, 5H, Ar), 6.26-6.23 (m, 1H, C(O)CH=CH), 4.52 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.52 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.40 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.18 (qd,  $J = 6.3, 3.0$  Hz, 1H, CHOBn), 2.91 (dq,  $J = 19.1, 2.3$  Hz, 1H, =CHCH<sub>2</sub>), 2.74 (tdd,  $J = 19.1, 6.7, 2.3$  Hz, 1H, =CHCH<sub>2</sub>), 2.41-2.38 (m, 1H, C(O)CHCH<sub>2</sub>), 1.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210.6, 164.8, 138.6, 134.1, 128.2, 127.4, 127.4, 73.6, 71.2, 51.1, 30.4, 18.7; **IR** (neat) 2922, 2853, 1703, 1589, 1455, 1376, 1343, 1067, 734 cm<sup>-1</sup>; **HMRS** (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 217.1229 Found: 217.1223.

#### 5-(1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)cyclopent-2-enone (**101a**)



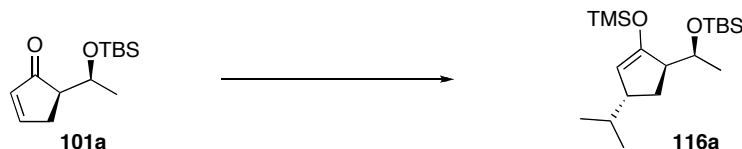
Argon was bubbled for ca. 5 min through a stirred solution of Grubbs' catalyst 2nd generation (990 mg, 1.16 mmol) in toluene (300 mL). The solution was heated at 70 °C and the compound **109a** (3.75 g, 14.0 mmol) was then added. The reaction mixture was stirred for 2 h and was then concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography (5% EtOAc/ Hexanes) to give (2.7 g, 80%) of the desired compound.

**R<sub>f</sub>** 0.68 (30% EtOAc/Hexane);  $[\alpha]_D^{25} (+7.55; c = 1.16$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  6.93 (dt,  $J = 5.5, 2.6$  Hz, 1H, C(O)CH=CH), 5.94 (dt,  $J = 5.7, 2.2$  Hz, 1H, C(O)CH=CH), 4.43 (qd,  $J = 8.4, 4.0$  Hz, 1H, CH(OTBS)), 2.46 (dq,  $J = 18.9, 2.5$  Hz, 1H, =CHCH<sub>2</sub>), 1.98-1.90 (m, 1H, =CHCH<sub>2</sub>), 1.80 (dt,  $J = 6.7, 2.3$  Hz, 1H, C(O)CHCH<sub>2</sub>), 0.94 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.08 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>), 0.04 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  211.1, 165.2, 134.2, 66.9, 52.2, 29.6, 25.6, 22.9, 17.8, -4.4, -5.2; **IR** (neat) 2929, 2856, 1708 1590, 1251,



1066, 835  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 263.1438 Found: 263.1440.

**5-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl)-(3-isopropylcyclopent-1-enyloxy)trimethylsilane (116a)**



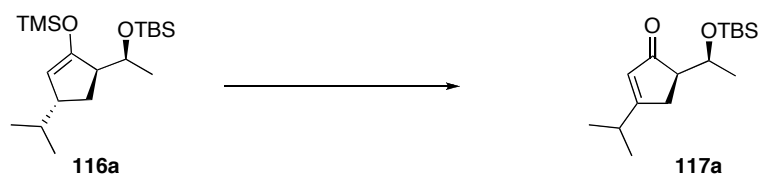
**Procedure A :** A solution of CuI (13.1 mg, 0.07 mmol) and LiCl (5.8 mg, 0.14 mmol) in dry THF (2.3 mL) was premixed at room temperature for 10 min. Then, the mixture was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and a solution of compound **101a** (111 mg, 0.460 mmol) and TMSCl (0.290 mL, 2.30 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 10 min. at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . *i*PrMgCl (0.145 mL, 0.510 mmol, 3.5 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) was then added dropwise and the mixture was stirred for 2 hours at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Anhydrous triethylamine (0.740 mL) was injected in all at once, and the mixture was warmed to room temperature. Then, pentane (3 mL) was added and the mixture was poured in water. The aqueous layer was separated and extracted with pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated. The resulting oil was purified on triethylamine deactivated Florisil (2% EtOAc/Hexane) to give the desired silylenolether (82 mg, 50%) as a yellow oil.

**Procedure B :** To a solution of CuBr•DMS (77 mg, 0.37 mmol) in dry THF (20 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added dropwise *i*PrMgCl (4.6 mL, 10.5 mmol,  $c = 2.3\text{ M}$  in THF), followed by distilled HMPA (2.6 mL, 15 mmol). After 30 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of enone **101a** (1.8 g, 7.5 mmol) and TMSCl (1.9 mL, 15 mmol) in dry THF (2 mL) was added dropwise and stirring continued for 3.5 h. Anhydrous triethylamine (2 mL) was injected in all at once, followed by pentane (40 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and was poured in water. The aqueous layer was separated and extracted with pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated. The resulting oil was filtered through a pad of triethylamine deactivated Florisil, the residues being washed with more pentane. After concentration *in vacuo*, the silyl enol ether **116a** (2.28 g, 85%) was obtained as

a pale yellow oil which was used in the next step without further purification.

**R<sub>f</sub>** 0.93 (10% EtOAc/Hexane); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 4.74 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH=), 4.21 (qd, *J* = 6.3, 2.6 Hz, 1H, CH(OTBS)), 2.61-2.55 (m, 1H, C(O)CHCH<sub>2</sub>), 2.47-2.43 (m, 1H, C(O)CHCH<sub>2</sub>), 2.27-2.20 (m, 1H, C(O)CHCH<sub>2</sub>), 1.51 (m, 2H, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.90 (d, *J* = 8 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.21 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>), 0.17 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>), 0.13 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 155.5, 106.4, 67.7, 53.7, 48.1, 34.5, 26.6, 20.5, 20.5, 18.7, -0.4, -3.7, -4.3; **IR** (neat) 2975, 2867, 1694 1673, 1609, 1454, 1400, 1095, 992, 915 cm<sup>-1</sup>; **HMRS** (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 379.2459 Found: 379.2463.

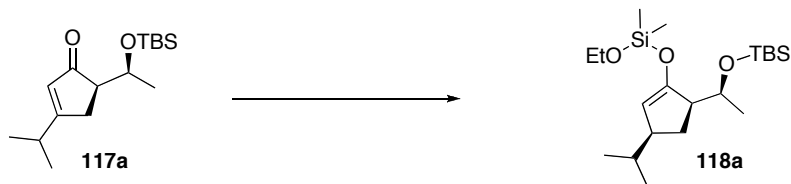
#### 5-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl)-3-isopropylcyclopent-2-enone (117a)



To a solution of silyl enol ether **116a** (1.67 g, 4.70 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (47 mL), was added Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.06 g, 4.70 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18h. The mixture was diluted with EtOAc and washed with water (3x 50 mL). The aqueous layers were extracted with EtOAc (3x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes) to give the desired product (1.07 g, 80%) as yellowish oil.

**R<sub>f</sub>** 0.29 (10% EtOAc/Hexane); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (+70.2; *c* = 0.47 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 5.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH=), 4.52 (qd, *J* = 6.3, 1.7 Hz 1H, CH(OTBS)), 2.60-2.51 (m, 1H, C(O)CH), 2.19-2.12 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.03-1.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.12 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>), 0.07 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 208.7, 186.6, 128.3, 67.6, 53.8, 32.5, 29.9, 26.3, 23.4, 21.2, 21.1, 18.5, -3.9, -4.5; **IR** (neat) 2959, 2929, 1702 1612, 1463, 1256, 1067, 835 cm<sup>-1</sup>; **HMRS** (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 283.2088 Found: 283.2088.

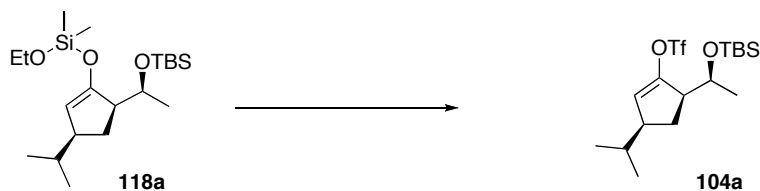
**5-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl)-(3-isopropylcyclopent-1-enyloxy)(ethoxy)dimethylsilane (118a)**



To a solution of cyclopentenone **117a** (500 mg, 1.77 mmol) in dimethylethoxysilane (0.485 mL, 3.54 mmol) at -20 °C was added [Rh(OH)(cod)]<sub>2</sub> (23.6 mg, 0.053 mmol). The mixture was stirred for 2 days at -10 °C and concentrated. Purification by chromatography (triethylamine deactivated Florisil, pentanes) gave silyl enol ether **118a** (590 mg, 86 %) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** 0.64 (5% EtOAc/Hexane); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (+22.9; c= 0.47 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5.02 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, CH=), 4.25 (qd, *J* = 6.3, 2.8 Hz, 1H, CH(OTBS)), 3.77-3.68 (m, 2H, SiOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.51 (td, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H, C(O)CH), 2.39-2.32 (m, 1H, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.90-1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.56 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.18-1.12 (m, 9H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.97 (t, *J* = 8 Hz, 3H, SiOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.24 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>OEt), 0.22 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>OEt), 0.18 (s, 3H, SiMe), 0.14 (s, 3H, SiMe). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.6, 118.0, 107.0, 66.5, 58.3, 52.5, 47.0, 33.8, 28.6, 25.9, 25.5, 22.6, 20.6, 20.4, 18.2, 18.1, -2.8, -2.9; **IR** (neat) 2858, 1645, 1447, 1257, 1108, 834 cm<sup>-1</sup>; **HMRS** (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 409.2565 Found: 409.2559.

**5-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl)-(3-isopropylcyclopent-1-enyl trifluoromethanesulfonate (104a)**



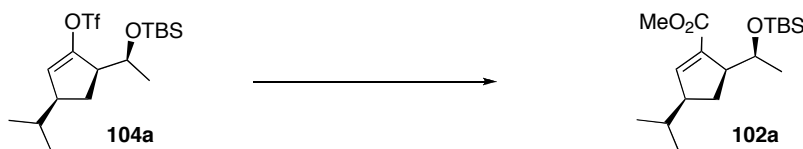
**Procedure A:** To a solution of silyl enol ether **118a** (200 mg, 0.520 mmol) in dry THF at -20 °C, was added dropwise MeLi (0.570 mL, 0.570 mmol, 1M in THF). After 45 min at -20 °C, *N,N*-bis(trifluoromethanesulfonyl)aniline (278 mg, 0.780

mmol) diluted in THF was added and the mixture was stirred at this temperature for 16h. The mixture was diluted in diethyl ether and a 10% NaOH aqueous solution was added to the mixture. The layers were separated and the aqueous phases were extracted with diethyl ether. After drying the combined organic layers over  $\text{MgSO}_4$ , the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (1% EtOAc/Hexane) to give the desired product (136 mg, 52%) as a colorless oil.

**Procedure B :** To a solution of silylenolether **118a** (110 mg, 0.290 mmol) in dry THF (7 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ , was added dropwise a solution of EtOK (24.4 mg, 0.290 mmol) in dry THF (2 mL). The reaction was monitored by TLC (30 min), and once the silyl enol ether disappeared, *N,N*-bis(trifluoromethanesulfonyl)aniline (278 mg, 0.780 mmol) diluted in THF (0.5 mL) was added and the mixture was stirred at this temperature for 16h. The mixture was diluted in diethyl ether and a 10% NaOH aqueous solution was added to the mixture. The layers were separated and the aqueous phases were extracted with diethyl ether. After drying the combined organic layers over  $\text{MgSO}_4$ , the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (1% EtOAc/Hexane) to give the desired product (55 mg, 45%) as a colorless oil.

$R_f$  0.65 (5% EtOAc/Hexane);  $[\alpha]_D^{25}$  (-8.2;  $c = 1.24$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.55 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 4.07 (qd,  $J = 6.3, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OTBS})$ ), 2.68-2.62 (m, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}$ ), 2.07-1.99 (m, 1H,  $\text{CH-}i\text{Pr}$ ), 1.65-1.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43-1.34 (sext,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.93 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.87 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.72 (d,  $J = 3.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.85 (d,  $J = 3.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.10 (s, 3H,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{SiMe}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  150.0, 121.9, 119.2 (q,  $J = 312$  Hz), 65.5, 51.2, 46.6, 32.7, 26.0, 25.2, 21.6, 20.2, 20.0, 18.3, -4.1, -5.1; **IR** (neat) 2960, 1656, 1423, 1209, 1142, 1064, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_4\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 439.1557 Found: 439.1560.

**methyl-5-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl)-(3-isopropylcyclopent-1-ene**  
**carboxylate**

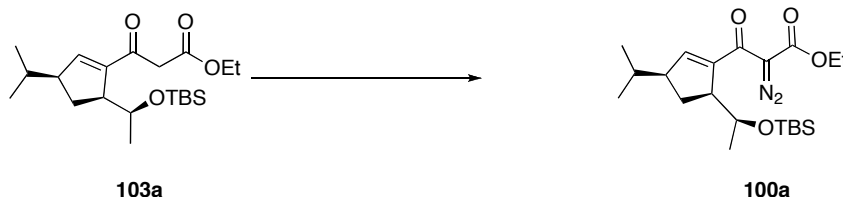


A mixture of  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.036 g, 0.031 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.175 mL, 1.26 mmol), and MeOH (1.02 mL, 25.2 mmol) was stirred under an atmosphere of CO (balloon filled with CO) for 10 min. Then, a solution of **104a** (260 mg, 0.63 mmol) in DMF (6.3 mL) was added. The mixture was stirred under CO at 70 °C for 24 h. EtOAc (20 mL) was added, and the mixture was washed with water (2 x 25 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x20 mL), and the combined organic extracts were washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and evaporated. Flash chromatography of the residue over silica gel using 1% EtOAc/Hexane, gave **102a** (152 mg, 74%) as a yellow oil.

**R<sub>f</sub>** 0.73 (40% EtOAc/Hexane);  $[\alpha]_D^{25}$  (+29.8;  $c = 1.05$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  6.80 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CH=}$ ), 4.85 (qd,  $J = 6.3, 6.2, 6.2, 1.9$  Hz, 1H,  $\text{CH(OTBS)}$ ), 3.48 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 2.91-2.86 (m, 1H,  $\text{C(O)CH}$ ), 2.20 (td,  $J = 11.1, 10.9, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{CH-}i\text{Pr}$ ), 1.87-1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68-1.54 (m, 1H,  $\text{CH(CH}_3)_2$ ), 1.04 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (s, 9H,  $t\text{-BuSi}$ ), 0.86 (s, 3H,  $\text{CH(CH}_3)_2$ ), 0.84 (s, 3H,  $\text{CH(CH}_3)_2$ ), 0.08 (d,  $J = 4.1$  Hz, 6H,  $\text{SiMe}_2$ ). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 148.3, 136.9, 66.4, 52.0, 51.9, 51.3, 32.5, 26.2, 26.0, 22.5, 21.2, 21.0, 18.2, -4.2, -4.9; **IR** (neat) 2956, 2929, 2857 1717, 1472, 1436, 1368, 1258, 1138, 1094, 1063, 835, 632  $\text{cm}^{-1}$ ; **HMRS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 327.2350 Found: 327.2348.



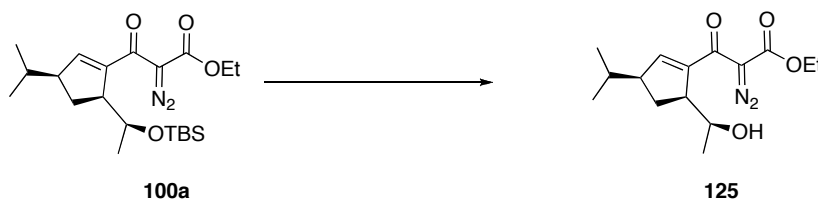
**Ethyl-3-5-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl)-(3-isopropylcyclopent-1-enyl)-3-diazo-oxopropanoate (100a)**



To a solution  $\beta$  keto-ester **103a** (121 mg, 0.32 mmol) in THF (1.9 mL) were added triethylamine (0.055 mL, 0.38 mmol) and *p*-ABSA (115 mg, 0.48 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 12h. The mixture was filtered on a pad of celite and washed with Et<sub>2</sub>O. After evaporation, the residue was purified over silica gel deactivated with 1% NEt<sub>3</sub> (5% EtOAc/Hexane) to furnish the  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -keto-ester **100a** (90 mg, 70%) as a yellow oil.

**R<sub>f</sub>** 0.58 (40% EtOAc/Hexane); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (+59.9; *c*= 1.75 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  6.60 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH=), 4.57 (qd, *J*=6.3, 2.6 Hz, 1H, CH(OTBS)), 3.96-3.81 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.30-3.23 (m, 1H, C(O)CH), 2.36-2.28 (m, 1H, CH-*i*Pr), 1.81-1.65 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.98-0.93 (m, 15H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-BuSi), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3H, SiMe), 0.04 (s, 3H, SiMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  182.6, 160.8, 147.5, 142.8, 66.8, 61.0, 53.6, 52.7, 32.5, 26.1, 25.9, 22.3, 20.9, 20.8, 18.2, 14.2, -4.0, -4.9; **IR** (neat) 2957, 2929, 2857, 2132, 1726, 1625, 1471, 1369, 1288, 1100, 835 cm<sup>-1</sup>; **HMRS** (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 409.2505 Found: 409.2517.

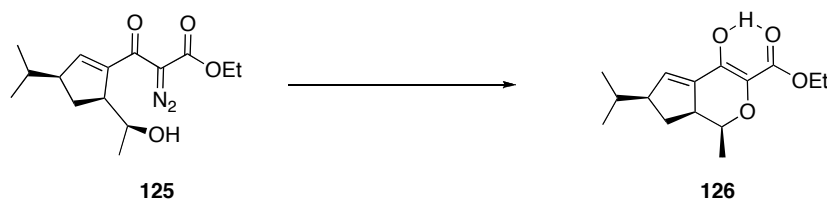
**Ethyl-3-5-(1-hydroxyethyl)-(3-isopropylcyclopent-1-enyl)-3-diazo-oxopropanoate (125)**



To solution of  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -keto-ester **100a** (90.0 mg, 0.22 mmol) in MeOH (2.2 mL) at 0 °C, was added dropwise acetyl chloride (0.0016 mL, 0.022 mmol). The mixture was

stirred at 0 °C for 1h then at 23 °C for 3 h. The reaction was quenched by addition of aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (2 mL) and the aqueous phases was extracted with EtOAc (2x3 mL). The combined organic phases were washed with brine (5 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated under reduced pressure. Compound **125** was directly used in the next step.

**Ethyl 1,6,7,7a-tetrahydro-4-hydroxy-6-isopropyl-1-methylcyclopenta[c]pyran-3-carboxylate (**126**)**



To refluxed suspension of Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (2.30 mg, 0.005 mmol) in benzene (1.3 mL), was added a solution of the deprotected  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -keto-ester **125** (30.0 mg, 0.10 mmol) in benzene (1.3 mL) dropwise and the reflux was continued for 30 min. The mixture was then cooled to room temperature and filtered on Celite® and washed with hexane. Evaporation and purification on silica gel deactivated with 1% NEt<sub>3</sub> (10% EtOAc/Hexane) furnished compound **126** (24 mg, 90%) as a yellow oil.

**R<sub>f</sub>** 0.47 (10% EtOAc/Hexane); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (-11.66; c= 1.25 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).  $\delta$  10.73 (s, 1H, H<sub>enol</sub>), 6.38 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH=), 4.26 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH(O)), 4.07-3.89 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.06-2.98 (m, 1H, CHC=), 2.29-2.21 (m, 1H, CH-*i*Pr), 1.57 (td, *J* = 12.3, 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.25 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (m, 6H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169.5, 147.9, 133.2, 133.0, 73.2, 61.0, 53.5, 46.3, 32.5, 31.5, 20.8, 20.4, 14.1, 13.0, 1.4; **IR** (neat) 2959, 2871, 1742, 1654, 1579, 1465, 1417, 1261, 1177, 1025 cm<sup>-1</sup>; **HMRS** (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 267.1591 Found: 267.1587.



